

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年1月25日 (25.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/05400 A1

(51) 国際特許分類7:
A61P 17/00 // C07D 233/94 A61K 31/4164,
(NISHIMUTA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒812-0011 福岡県
福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 株式会社 昭栄
内 Fukuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04728

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TS
ビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000年7月14日 (14.07.2000)

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ,
CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN,
MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ,
VN, YU, ZA.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(30) 優先権データ:

特願平11/234496 1999年7月16日 (16.07.1999) JP
特願平11/206508 1999年7月21日 (21.07.1999) JP
特願平11/271077 1999年9月24日 (24.09.1999) JP
特願平11/312840 1999年9月28日 (28.09.1999) JP
特願2000/42012 2000年1月14日 (14.01.2000) JP
特願2000/67746 2000年2月4日 (04.02.2000) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

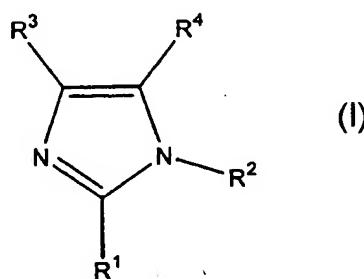
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会
社 昭栄 (SHOEI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒812-0011 福岡
県福岡市博多区博多駅前4丁目18番8号 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西牟田西
住 (NISHIMUTA, Nishizumi) [JP/JP]. 西牟田和弘

(54) Title: NITROIMIDAZOLE EXTERNAL PREPARATIONS FOR DERMATOSIS

(54) 発明の名称: ニトロイミダゾール含有皮膚疾患用外用剤



(57) Abstract: External preparations for dermatosis containing nitroimidazole derivatives of general formula (I): wherein R¹, R³ and R⁴ are each independently hydrogen, nitro, lower alkyl, substituted lower alkyl, lower alkenyl, or substituted lower alkenyl; and R² is hydrogen, lower alkyl, substituted lower alkyl, lower alkenyl, or substituted lower alkenyl, with the proviso that one or more of R¹, R³ and R⁴ are nitro.

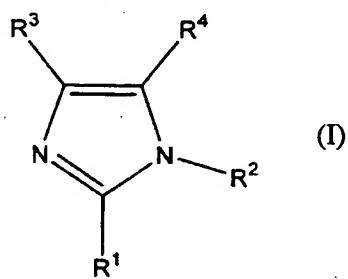
WO 01/05400 A1

[続葉有]



(57) 要約:

下記一般式 (I)



(式中、R¹、R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子、ニトロ基、低級アルキル基、置換低級アルキル基、置換低級アルケニル基、置換低級アルケニル基を表し、R²は水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、低級アルケニル基、置換低級アルケニル基を表す。但し、但し、R¹、R³及びR⁴の何れか一つはニトロ基である。)

で示されるニトロイミダゾール誘導体を含有する皮膚疾患用外用剤。

- 1 -

明細書

ニトロイミダゾール含有皮膚疾患用外用剤

5 [技術分野]

本発明は、ニトロイミダゾール誘導体を有効成分として含有する皮膚疾患の予防、治療又は改善用外用剤、ニトロイミダゾール誘導体の皮膚疾患の予防、治療又は改善用外用剤製造についての使用、並びに、ニトロイミダゾール誘導体を有効成分として含有する皮膚疾患の予防、治療又は改善用外用剤を用いた皮膚疾患の予防及び治療に関する。

10 [背景技術]

(アトピー性皮膚炎)

アトピー性皮膚炎は、IgE関与のI型アレルギー反応といわれており、これまでにIgE関与のPCA反応を抑制する作用を有する化合物を有効成分とするアトピー性皮膚疾患治療用の外用剤が、種々開発されてきている。しかしながら、実際の適用に際してはそれほど有効なものはなく、アトピー性皮膚疾患治療用外用剤としては、いまだに副腎皮質ホルモンであるステロイド剤がその主流を占めているのが現状である。

現在、アトピー性皮膚炎およびこれに関連する皮膚疾患やその他の皮膚疾患に使用されているステロイド剤は、優れた治療効果を有するものであるが、長期にわたり使用すると、視床下部、下垂体、副腎皮質系機能の抑制が起こるなどの全身的副作用が発生する。また、外用剤であっても、局所的には皮膚感染症の悪化、副腎皮質ホルモンに特有の挫瘡などの皮膚症状の副作用を示すことが多く、投与期間中における瘢痕、肝斑、雀卵斑等及び投与中止後におけるリバウンドの問題も指摘されている。

これらの問題の為、免疫抑制剤、抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤等がアトピー性皮膚炎の治療剤として開発されている。しかし、免疫抑制剤については、細菌性皮膚感染症の増悪等が問題であり、更に、抗ヒスタミン剤は薬疹等の副作用を持つという問題があった。

この原因の特定されていないアトピー性皮膚炎に關し、症状を持つ患者とその家族は日々搔痒感や痛み、不眠等の諸症状に悩まされ、病・医院での治療の他、民間治療等に頼っているのが実状であり、各大学、病院等、治療機関もこれといった治療法は確立されていないの

- 2 -

が現状であり、ステロイド系抗炎症外用剤に代わる、副作用のない、より有効なアトピー性皮膚炎の治療用又は予防用外用剤の開発が早急に望まれていた。

(乾癬)

皮膚病のうち乾癬は最も治りにくいものの一つで、その発症の機序は不明であり、その症状は再発を繰り返し、根本的な治療法は確立されていない。

乾癬の治療法としては、乾癬の部位、症状等によりサリチル酸軟膏、尿素軟膏、保湿を目的とした軟膏、ビタミンA軟膏等の軟膏類、温熱療法、軟X療法、トラニラスト、シクロスボリン、メソトレキセイト等を軟膏類とした軟膏等による治療法があるが、殆ど治癒効力はなく、ステロイド外用剤がそれより比較的効力があるため主に使用されている。今日、乾癬におけるステロイド外用剤の効果は、他の皮膚病に対する治療効果ほど治療能力はないが、他に使用され得る治療法がない為、ステロイド外用剤の長期使用で治療が行われてきた。しかし、周知のとおり、ステロイド外用剤による副作用が問題視されている。

乾癬の治療においては、ステロイド外用剤の治療効果、副作用等の問題があり、これらに代わり、昨今ではビタミンD3外用剤が注目されている。例えば、現在市販されている活性型ビタミンD3外用剤ではタカルシトールがあり、ステロイド外用剤のような副作用はなく、治療効果もステロイド外用剤と比べて比較的良好なことが知られている。

しかし、上記ステロイド外用剤、ビタミンD3外用剤による治療にしても、治療期間は数週間から数ヶ月は当たり前で、長い患者は数年から数十年の長期に渡り治療を行っている。また、患者の殆どは再発で悩み、再び長期にわたる治療に入っている。

したがって、乾癬を効果的に治療又は予防し得る外用剤があれば、この様な問題を解決でき、そのような外用剤が待ち望まれていた。

(腋臭、体臭及び臭汗症)

腋臭は足臭と同じ体臭で、皮膚の毛孔にあるアポクリン腺より分泌されるアポクリン汗の成分が種々の常在細菌により分解した結果生じ、悪臭を発生するものと考えられている。腋臭症の医療上の治療としては、例えば、塩化アルミニウム液、ホルマリンアルコール液等の外用剤が処方され、使用されているがそれらは制汗作用にて臭いをある程度抑制しても全て消失するのではなく、再度の発汗にて臭いが再発する。また、それら医薬品の使用後には皮膚のかぶれ、搔痒、発赤など副作用の発現が高いことが知られている。

- 3 -

しかしながら、現在、皮膚科領域において腋臭症、足臭など体臭の治療における医療用医薬品はない。上記、塩化アルミニウム液、ホルマリンアルコール液等の公知の制汗剤では、満足な治療上の結果が得られないのが現状である。

そのため、手術療法にて腋窩の皮膚を切除しアポクリン腺を取り除く方法があるが、非常に手間がかかり、また、手術後に広範囲に渡る手術跡、皮膚や筋の萎縮、ケロイド状等が残ることがあり、なお、経済的にも負担が大きく、再発することも比較的に多い。また、手術ミスにより神経に障害を訴える後遺症も多々、発生している。このような手術療法による手間、手術跡、また副作用や、後遺症など精神的な苦痛は当人で無ければ量りし得ない苦痛である。

したがって、腋臭、体臭及び臭汗症について経済的で、患者に苦痛を与えないような外用の治療又は予防薬が望まれていた。

(色素沈着、しみ、瘢痕)

薬疹、火傷、ヘルペス、ケロイド、疮瘡等による後遺症としての瘢痕、紫外線照射又は化粧品等による色素沈着、しみ等は生活に重大な影響を及ぼすにもかかわらず、これまで有効な外用薬がなく、それらの開発が望まれていた。

(接触性皮膚炎等)

接触性皮膚炎、植物皮膚炎若しくは虫刺症の治療又は予防、皮膚搔痒症若しくは薬疹の治療又は予防、凍瘡の治療又は予防、紅皮症の治療又は予防、白癬の治療又は予防、化膿性皮膚疾患の治療又は予防、褥瘡の治療又は予防、外傷の治療又は予防及び掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粋糠疹、ジベルバラ色粋糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、慢性円板症エリテマトーデス、粟疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪廻炎、外陰カンジダ症）若しくは癱瘍についても、副作用を持たず、効果的に治療又は予防し得る外用剤が望まれていた。

尚、本発明のニトロイミダゾール誘導体の内、メトロニダゾール及びチニダゾールに関しては以下のようなことが知られている。

化合物メトロニダゾール(2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノ

ール)は、1957年ローヌ・プーラン・ローラー社(フランス) Jacobによって合成されたニトロイミダゾール誘導体であり、メトロニダゾールが強い抗トリコモナス作用を有することは Cosar及びJulouによって発見された。1959年にDurelが初めてヒトトリコモナス症に本剤を用いてトリコモナス原虫が消失したことを報告した。また、赤痢アメーバに対しても強い抗菌力を持つことが知られている。さらに、その他の嫌気性菌に対しても経口投与および局所的投与に対しても殺菌作用を有していることが報告され、その作用機序は、このメトロニダゾールのニトロ基が微生物により還元され、これが微生物のDNAの二重鎖切断などの機能障害を起こし、分裂増殖を制御するためと考えられている。

チニダゾールは、経口的に使用されていた化学療法剤であるメトロニダゾールよりもさら
10 に強力な作用を有し、しかも毒性が低い化合物として、1966年にアメリカのファイザー社に
より合成されたものであり、主として抗トリコモナス作用を有する。したがってこれまで、
膣トリコモナスによる感染症のみならず、外陰部、子宮頸管内、尿路系、直腸などに感染し
ているTrichomonas vaginalisに対して優れた効果を有するばかりでなく、嫌気性菌に対し
ても抗菌力を有する化合物として、臨床的に使用されてきたものである。その作用機序は、
15 チニダゾールのニトロ基が微生物により還元されて、この還元体が微生物のDNAの二重鎖
切断などの機能障害を起こし、微生物の分裂増殖を制御するためであると考えられている。

又、メトロニダゾールに関しては、その投与が免疫に与える影響として下記のような事が
知られている。即ち、Int. Arch. Allergy appl. Immun., 54, 422(1977)において、メトロ
ニダゾールを経口投与したマウスでは、マンソン住血吸虫の卵の静注による肉芽腫の形成を
20 阻害したが、非特異的な肉芽腫の形成は阻害しなかったことが明らかとされており、Int. J.
. Radiation Oncology Biol. Phys, 9, 701(1983)においては、メトロニダゾールの腹腔内
投与が、ジニトロフルオロベンゼンで感作されたマウスにおいてジニトロフルオロベンゼン
により惹起される耳の腫れを抑制することが知られている。また、Indian J. Exp. Biol.,
25, 177(1987)においてメトロニダゾールの腹腔内投与が、ウサギの体内でのTBAワクチンに
25 対する抗TBA抗体価の上昇を有意に抑制する事、及び、Indian J. Exp. Biol., 29, 867(199
1)において、メトロニダゾールの腹腔内投与が、羊赤血球の静注に対する遅延型免疫反応を
抑制すること及び白血球遊走抑制作用を示す事が明らかとなっている。更にメトロニダゾー
ルが炎症に与える影響としてはメトロニダゾールの外用剤が酒さ等の炎症性皮膚疾患に有効

- 5 -

であること（国際公開公報W088/06888、国際公開公報W089/06537、国際公開公報W094/08350、国際公開公報WO96/01117、国際公開公報W098/27960）が知られている。加えて、Mykosen, 27, 475(1984)ではメトロニダゾールが*P. ovale*等に抗菌作用を示さない濃度で治療効果を示すのは抗炎症活性による事とされており、Br. J. Dermatol., 114, 231(1986)では、メトロニダゾールは活性酸素種の產生抑制活性を持ち、メトロニダゾールが酒さに対して有効なのは部分的には抗炎症活性による事とされ、International Surgery, 60, 75(1975)ではメトロニダゾールの経口投与が足皮膚潰瘍に有効である事が示されている。

一方、チニダゾールに関しては、免疫に関しIndian J. Exp. Biol., 29, 867(1991)において、チニダゾールの腹腔内投与が、羊赤血球の静注に対する遅延型免疫反応を抑制する傾向を示し、白血球遊走抑制作用を示す事が明らかとなっている。更に炎症に関してはチニダゾールの外用剤の皮膚炎症治療用途（国際公開公報W093/20817、国際公開公報W098/27960）が知られている。

その他、メトロニダゾールの乾癬治療用途については、米国特許公報US4, 491, 588にはメトロニダゾールの経口剤が乾癬の治療に有効であるとの開示があり、又、メトロニダゾールの外用剤で治療し得る炎症性疾患の一つとして乾癬が国際公開公報WO96/01117に示されている。

しかしながら、上記文献のうち免疫に関する文献において、観察されているのは、Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 9, 701(1983)を除くと、全て皮膚表面以外での免疫反応であり、又、観察された免疫抑制効果も臨床で用いられる免疫抑制剤と比較して顕著に低く、メトロニダゾール又はチニダゾールの外用剤がアトピー性皮膚炎の治療剤として有効である事を期待させるものではないと考えられる。又、唯一皮膚表面での免疫反応を観察しているInt. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 9, 701(1983)において用いられている接触性皮膚炎モデルでの有効性とアトピー性皮膚炎の治療における有効性とは相関しない。更に、一般的な炎症疾患治療剤がアトピー性皮膚炎治療用途に用いられるという事実も知られていない。加えて、ニトロイミダゾール誘導体をアトピー性皮膚炎の治療用途に用いることについてでは、これまで知られていなかった。

又、米国特許公報US4, 491, 588に開示されているのはメトロニダゾールの経口による乾癬治療であり、同様に乾癬の治療に有効であるとして開示されているケトコナゾールについて

は、経口剤(米国特許広報US4, 491, 588)及び外用剤(米国特許公報US4, 569, 935)として権利化されているものの、メトロニダゾールについては、経口剤しか権利化されていない。本願は、メトロニダゾールの外用剤が、経口剤よりも効果及び毒性の点で優れていることを見出したものである。更に、国際公開公報WO96/01117に示された乾癬の治療用途は一般的な炎症疾患の一つとしてであり、開示内容もアラキドン酸による局所刺激に起因する水腫の形成をメトロニダゾールの外用剤が抑制し得ることを示すのみであり、出願人自身が「シクロオキシゲナーゼもしくはリポキシゲナーゼ反応抑制剤(インドメタシン、ナプロキセン、フェニルブタゾンその他)、導管血漿逆流を阻止する事が可能な薬剤(血管収縮剤その他)等の従来の非ステロイド抗炎症剤がこのモデルでは優れた反応抑制剤である」と記載している通り、
5 従来の非ステロイド抗炎症剤(NSAID)も優れた作用を示す実験系であり、その作用の確認のみで、「湿疹、乾癬、酒さ、尋常性ざ瘡、潰瘍、脂漏性皮膚炎」等の治療に使用できる事を演繹したものであるが、乾癬の発症原因は不明であること、殆どのNSAIDは乾癬に対する治療効果を示さない事、及び、実際に乾癬の治療効果を確認していない事から、該出願は本願の引例とはならないものと考える。
10
15 [発明の開示]
本発明者らは、アトピー性皮膚炎の治療又は予防剤について鋭意研究を行った結果、ニトロイミダゾール誘導体を有効成分として含有する外用剤がアトピー性皮膚炎治療又は予防剤として極めて有効であり、かつ、安全性が高く副作用の見られないことを見出して本発明を完成するに至った。又、これまで困難であった顔面のアトピー、及び、小児のアトピーに対する治療及び予防に対して特に有効である事を見出した。

更に、本発明者らは、ニトロイミダゾール誘導体を含有する外用剤が、皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善に有効であり、乾癬の治療又は予防に有効であり、腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療又は予防に有効であることを見出し、加えて、接触性皮膚炎、植物皮膚炎若しくは虫刺症の治療又は予防、皮膚搔痒症若しくは薬疹の治療又は予防、凍瘡の治療又は予防、
20 紅皮症の治療又は予防、白癬の治療又は予防、化膿性皮膚疾患の治療又は予防、褥瘡の治療又は予防、外傷の治療又は予防及び掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粋糠疹、ジベルバラ色粋糠疹、紅斑症(多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑)、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷(瘢痕、ケロイドを含む)

、天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪園炎、外陰カンジダ症）若しくは癪風の治療又は予防にも有効であることを見出した。

本発明者らは、ニトロイミダゾール誘導体を含有する外用剤にクロタミトンが含有されて
5 いる場合に鎮痒効果が早く現れることを見出した。

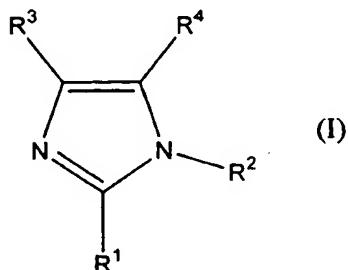
本願の他の課題は、アトピー性皮膚炎の治療又は予防、皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善、乾癬の治療又は予防、及び、腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療又は予防する皮膚疾患用外用剤を製造するための、ニトロイミダゾール誘導体の使用であり、更に、ニトロイミダゾール誘導体を含有する皮膚疾患用外用剤を用いた、これら疾患の治療、予防及び改善である。
10

又、本発明者らはニトロイミダゾール誘導体のうち少なくとも1種の化合物と、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウィルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも一種の薬剤とを、或いは、時間をおいて別々に投与する外用剤が、これらニトロイミダゾール以外の薬剤の濃度を低減させ、その副作用をなくすこと、
15 及び、即効性のあることを見出し、さらに、これらニトロイミダゾール誘導体以外の薬剤の濃度がそれ自体薬効を示さない濃度であっても、同様の効果を示すことを見出した。

本発明の皮膚疾患の治療、予防又は改善用外用剤は、有効成分として、

ニトロイミダゾール誘導体である

20 下記一般式 (I)



(式中、R¹、R³及びR⁴は、互いに他から独立して同一又は異なって、水素原子、ニトロ基

- 、低級アルキル基、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基を示し、R²は、水素原子、低級アルキル基、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基を示す。但し、R¹、R³及びR⁴の何れか一つはニトロ基である。)で表される化合物、その薬理学上許容される塩、そのエステル又はその他誘導体を含有する。
- 10 <置換基群 α >
低級アルキルオキシ基、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルスルホニル基、シクロアルキル基、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたシクロアルキル基、ヘテロアリール基、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたヘテロアリール基、アリール基及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたアリール基。
- 15 20 <置換基群 β >
ヒドロキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルケニル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシアミド基、チオカルボキシアミド基及びモルホリノ基。
上記外用剤のうち好ましくは、
- 25 (1) R⁴がニトロ基である外用剤、
(2) (1)において、R¹及びR²が、同一又は異なって、低級アルキル基、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群 α >及び<置換基群 β >より選択され

- 9 -

る同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基であり、R³が水素原子である外用剤。

(3) (2)において、<置換基群α>が低級アルキルオキシ基であり、且つ、<置換基群β>がヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、ヘテロアリール基及び5アリール基である外用剤、

(4) (3)において、<置換基群β>がヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子又はヘテロアリール基である外用剤、

(5) (3)において、R¹が低級アルキル基である外用剤、

(6) (3)において、R²がヒドロキシ基で置換された低級アルキル基である外用剤、

10 (7) (2)において、<置換基群α>が低級アルキルスルホニル基又は<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキルスルホニル基であり、<置換基群β>がヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルケニル基、シアノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基及びアリール基である外用剤、

15 (8) (7)において、R¹が低級アルキル基、又は、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキル基である外用剤、

(9) (7)において、R²が低級アルキルスルホニル基、又は、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキルスルホニル基で置換された低級アルキル基である外用剤を挙げることができる。

20 又、上記(1)乃至(2)、(3)乃至(5)又は(7)乃至(8)は、番号が大きくなるに従って、より好適な化合物を示し、一般式(I)において、R¹乃至R⁴を(1)乃至(9)から任意に選択し、又、これらを任意に組み合わせて得られた外用剤も好適であり、更に好適には(5)-(6)及び(8)-(9)であり、更により好適には、下記群から選択される外用剤である。

<化合物群>

25 2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノール(一般名:メトロニダゾール)

1-(2-エチルスルホニルエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(一般名:チニダゾール)。

- 10 -

上記において、R¹乃至R⁴の「低級アルキル基」、及び、「<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルブロピル、カーヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、R¹においてさらに好適には、メチル基であり、R²においてさらに好適には、エチル基である。

上記式において、R¹乃至R⁴、置換基群α及び置換基群βにおける「低級アルケニル基」、及び、「<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基」の「低級アルケニル基」としては、とは、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基を挙げることができ、好適には、炭素数3乃至5個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基である。

上記式(I)中、置換基群βにおける「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を挙げることができ、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

- 11 -

上記式 (I) 中、置換基群 α 及び置換基群 β における「低級アルキルオキシ基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルオキシ基」の「低級アルキルオキシ基」とは、上記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基をいい、そのような基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシリオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルオキシ基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキルオキシ基であり、更に好適にはメトキシ基である。

上記式 (I) 中、置換基群 α における「低級アルキルカルボニルオキシ基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルカルボニルオキシ基」の「低級アルキルカルボニルオキシ基」とは、上記「低級アルキル基」がカルボニルオキシ基に結合した基をいい、そのような基としては、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペントノイルオキシ、ピバロイルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ヘキサノイルオキシのような炭素数2乃至7個の直鎖又は分枝鎖アルキルカルボニルオキシ基を挙げることができ、好適には、炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルカルボニルオキシ基であり、更に好適にはホルミルオキシ基又はアセチルオキシ基である。

上記式 (I) 中、置換基群 α における「低級アルキルスルホニル基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルスルホニル基」の「低級アルキルスルホニル基」とは、上記「低級アルキル基」がスルホニル基に結合した基をいい、そのような基としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、s-ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル、n-ペンタンスルホニル、イソペンタンスルホニル、2-メチルブタンスルホニル、ネオペンタンスルホニル、n-ヘキサンスルホニル、4-メチルペンタンスルホニル、3-メチルペンタンスルホニル、2-メ

チルペンタンスルホニル、3, 3-ジメチルブタンスルホニル、2, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 1-ジメチルブタンスルホニル、1, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 3-ジメチルブタンスルホニル、2, 3-ジメチルブタンスルホニルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基を挙げることができ、好適には炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基であり、更に好適には、エタンスルホニル基である。

上記式(I)中、置換基群 β における「低級アルキルアミノ基」とは、上記「低級アルキル基」がアミノ基に置換している基をいい、その様な基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロピルアミノ、イソブロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルブロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミノ基を挙げる事ができ、好適には炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖のアルキルアミノ基であり、更に好適にはメチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

上記式(I)中、置換基群 α における「シクロアルキル基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたシクロアルキル基」の「シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アマンチルのような縮環していくてもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基を挙げることができ、好適には5乃至7員飽和環状炭化水素基である。

上記式(I)中、置換基群 α における「ヘテロアリール基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」とは、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキ

- 13 -

サジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような5乃至7員芳香族複素環基を挙げる事ができ、好適にはピリジル基である。

上記式 (I) 中、置換基群 α における「アリール基」、及び、「<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたアリール基」の「アリール基」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような炭素数5乃至14個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適には炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基であり、更に好適にはフェニル基である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物 (I) は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げができる。但し、金属塩又はアミン塩となる場合は、化合物 (I) が酸性基を持つ場合に限られる。

又、本発明の化合物 (I) は、大気中に放置しておく事により、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

更に、本発明の化合物(I)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

「そのエステル」とは、本発明の化合物(I)は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」と「カルボキシ基のエステル」を示し、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピ10バロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタリル、アジポイルのようなカルボキシ基化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキル基カルボニル基、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニルのような飽和環状炭化水素カルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキル基カルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイル、ピリドイル、チエノイル、フロイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル基化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシ基ベンゾイル、3-カルボキシ基ベンゾイル、4-カルボキシ基ベンゾイルのようなカルボキシ基化アリールカルボニル基、4-

- 15 -

ーニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-
(メキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニ
ル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシ
ル基」；フェニルアセチル、 α -ナフチルプロピオニル、 β -ナフチルブチリル、ジフェニ
ルイソブチリル、トリフェニルアセチル、 α -ナフチルジフェニルイソブチリル、9-アン
スリルペントノイルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニ
ル基、4-メチルフェニルアセチル、2, 4, 6-トリメチルフェニルホルミル、3, 4,
5-トリメチルフェニルブチリル、4-メトキシフェニルイソブチリル、4-メトキシフェ
ニルジフェニルピバロイル、2-ニトロフェニルアセチル、4-ニトロフェニルプロピオニ
ル、4-クロロフェニルブチリル、4-ブロモフェニルアセチル、4-シアノフェニルペン
タノイルのような低級アルキル基、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、シアノ基でア
リール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基カルボニル基等
の「アラルキルカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロ
ピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン
-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラ
ニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチ
オフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラン又はテトラヒドロチオフラン基」；
トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリ
ル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリ
ルのようなトリ低級アルキル基シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリ
ル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個の
アリール基で置換されたトリ低級アルキル基シリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、
1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポ
キシメチル、ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2
-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2
-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲノ低級アル
コキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)
エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロ

・ゲン原子化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アシスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル基、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロトキシカルボニル、イソブロトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン原子又はトリ低級アルキル基シリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテン、2-ブテン、1-メチル-2-ブテン、1-メチル-1-ブテン、3-メチル-2-ブテン、1-エチル-2-ブテン、3-ブテン、1-メチル-3-ブテン、

- 17 -

2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル
、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチ
ル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペ
ンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニ
ル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2-プロピニ
ル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピ
ニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル
-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、
1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-
10 2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチ
ニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-
ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような「アルキニル基」
；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモ
メチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチ
15 ル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-
クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、2, 2-ジブロモエチルのよ
うな「ハロゲノ低級アルキル基」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル
、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのよ
うな「ヒドロキシ低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」-「低級アルキ
20 ル基」；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチ
ルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6-フェニルヘキシル、 α -ナフチル
ジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「
低級アルキル基」、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-
トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2
25 -ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-
シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチ
ル、ピペロニル、4-メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル基、低級アルコキ
シ、ニトロ、ハロゲン原子、シアノ、アルコキシカルボニル基でアリール環が置換された1

乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-tert-ブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができる。

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることに

より決定できる。

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、

1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシ

プロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「脂肪族アシル」オキシ）

「低級アルキル基」；ホルミルチオメチル、アセチルチオメチル、ジメチルアミノアセチルチオメチル、プロピオニルチオメチル、ブチリルチオメチル、ピバロイルチオメチル、バレリルチオメチル、イソバレリルチオメチル、ヘキサノイルチオメチル、1-ホルミルチオエチル、1-アセチルチオエチル、1-プロピオニルチオエチル、1-ブチリルチオエチル、1-ピバロイルチオエチル、1-バレリルチオエチル、1-イソバレリルチオエチル、1-

ヘキサノイルチオエチル、1-ホルミルチオプロピル、1-アセチルチオプロピル、1-ブロピオニルチオプロピル、1-ブチリルチオプロピル、1-ピバロイルチオプロピル、1-バレリルチオプロピル、1-イソバレリルチオプロピル、1-ヘキサノイルチオプロピル、
5 1-アセチルチオブチル、1-プロピオニルチオブチル、1-ブチリルチオブチル、1-ピバロイルチオブチル、1-アセチルチオペンチル、1-プロピオニルチオペンチル、1-ブチリルチオペンチル、1-ピバロイルチオペンチル、1-（「脂肪族アシル」チオ）「低級アルキル基」；シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロ
10 ピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのようないー（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのようないー（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」：メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、
15 1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、2-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、2-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（プロポキシカル

ボニルオキシ) エチル、2-(イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(エトキシカルボニルオキシ) プロピル、
 5 1-(プロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソブロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような(アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基: フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」
 15 : (5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキソジオキソレニル
 20 メチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」; 前記「脂肪族アシル基」; 前記「芳香族アシル基」: 「コハク酸のハーフエステル塩残基」; 「燐酸エステル塩残基」; 「アミノ酸等のエステル形成残基」; カルバモイル基; 1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基: 2-カルボキシ基エチルジチオエチル、3-カルボキシ基プロピルジチオエチル
 25

- 21 -

、4-カルボキシ基ブチルジチオエチル、5-カルボキシ基ペンチルジチオエチル、6-カルボキシ基ヘキシリジチオエチルのようなカルボキシ基「低級アルキル基」ジチオエチル基；メチルジチオエチル、エチルジチオエチル、プロピルジチオエチル、ブチルジチオエチル、ペンチルジチオエチル、ヘキシリジチオエチルのような「低級アルキル基」ジチオエチル基を挙げることができ、

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、tert-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール基」オキシ「低級アルキル基」、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン原子化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；
15 メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、2-シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル基」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール基」チオメチル基；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲン原子で置換されてもよい「低級アルキル基」スルホニル「低級アルキル基」；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール基」スルホニル「低級アルキル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-アセトキシエチル、2-プロピオニルオキシエチル、2-ブチリルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチル、2-バレリルオキシエチル、2-イソバレリルオキシエチル、2-

ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ビバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ビバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ビバロイルオキシペンチル、1-ビバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペニチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソブロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブロキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、1-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（プロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブロポキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（イソブロキシカルボニルオキシ）エチル、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（ヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロペンチルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）プロピル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）ブチル、1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、1-（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、2-（メトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（エトキシカルボニルオキシ）エチル、2-（プロポキシカルボニルオキシ）

- 23 -

ルオキシ) エチル、2-(イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、2-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(プロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1-(メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1-(エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような(アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基；(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル] メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」：フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」：フェニル、インダニルのような「アリール基」：上記「低級アルキル基」：メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピル

- 24 -

チオ、n-ヘキシリチオ、イソヘキシリチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ、2-エチルブチルチオの
5 ような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を示し、好適には炭素数1乃至4個の「アルキルチオ基」：カルボキシ基メチルのような「カルボキシ基アルキル基」：及び、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができる。

「その他の誘導体」とは、本発明の化合物(I)は「水酸基」を有する場合のエーテル誘導体又はカルバモイルオキシ誘導体や、「アミノ基」を有する場合のアミド誘導体をいい、生
10 体内で分解され、それぞれ、元の「水酸基」又は「アミノ基」を生成する基をいい、そのよ
うな誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定できる。

本発明の化合物(I)は、分子内に不斉炭素を有する場合があり、各々が、R配位、S配位
15 である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

更に、本発明の外用剤は、上記ニトロイミダゾール誘導体のうち少なくとも1種の化合物と抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛
20 髮用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤を同時に、或いは、時間をおいて別々に投与する外用剤である。

上記において、「同時に」投与するとは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが望ましい。

上記において、「時間をおいて別々に」投与するとは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、1日目にニトロイミダゾール誘導体を投与し、2日目に、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤を含有する薬剤を投与した

り、最初に、ニトロイミダゾール誘導体を投与し、次いで決められた時間後に、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤を含有する薬剤を投与したりすることをいう。

- 5 上記における、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウ
イルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、
局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤のうち、アトピー性皮
膚炎の治療又は予防用外用剤において好適には、抗真菌剤、免疫抑制剤、ステロイド剤及び
これらの組み合わせであり、更に好適には、免疫抑制剤、ステロイド剤、並びに、抗真菌剤
10 及びステロイド剤の組み合わせであり、乾癬の治療又は予防用外用剤において好適には、抗
真菌剤、免疫抑制剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、ステロイド剤及びこれらの組み合わせ
であり、更に好適には、免疫抑制剤、ビタミン類及びステロイド剤であり、白癬の治療又は
予防用外用剤において好適には抗菌剤であり、化膿性皮膚疾患の治療又は予防用外用剤にお
いて好適には抗生物質である。
- 15 上記において、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウ
イルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、
局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤の当該薬剤の濃度は、
好適には、それ自体薬効を示さない濃度である。当業者であれば、それ自体薬効を示す濃度
であるか否かは、周知の手段（例えば、ヒト又は動物における比較試験等）を用いて容易に
20 決定することができる。

抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝
拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛
髪用剤又はステロイド剤を外用剤中に含有する場合の製剤中の含有量は、副作用を示さない
濃度であれば特に限定はないが、製剤重量を基準として、抗真菌剤において好適には0.0005
25 ～2重量%、更に好適には0.01～0.5重量%; 抗菌剤において好適には0.001～5重量%、更に好適
には0.01～0.5重量%; サルファ剤において好適には0.001～5重量%、更に好適には0.01～0.5
重量%; 免疫抑制剤において好適には0.001～5重量%、更に好適には0.01～0.1重量%; 抗炎症剤
において好適には0.001～5重量%、更に好適には0.005～0.5重量%; 抗生物質において好適に

- は0.0001～5重量%、更に好適には0.001～0.1重量%;抗ウィルス剤において好適には0.01～5重量%、更に好適には0.1～1重量%;代謝拮抗剤において好適には0.01～5重量%、更に好適には0.01～0.5重量%;抗ヒスタミン剤において好適には0.001～10重量%、更に好適には0.01～5重量%;組織修復促進剤において好適には0.1～20重量%、更に好適には0.1～5重量%;ビタミン類において好適には0.000001～0.005重量%、更に好適には0.00001～0.001重量%;抗アレルギー剤において好適には0.001～5重量%、更に好適には0.01～0.5重量%;局所麻酔剤において好適には0.001～5重量%、更に好適には0.01～1重量%;毛髪用剤において好適には0.01～10重量%、更に好適には0.1～2重量%;ステロイド剤において好適には0.001～1重量%、更に好適には0.001～0.1重量%である。
- 10 上記における抗真菌剤としては、病原性糸状菌及び深在性真菌症治療に使用される薬剤であれば特に限定ではなく、例えば、塩酸クロコナゾール、塩酸ネチコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、チオコナゾール、ビホナゾール、ラノコナゾール等を含むイミダゾール系化合物や塩酸アモロルフィン、塩酸テルビナフィン、塩酸ブテナフイン、シクロピロクスオラミン、トルシクラート、トルナフタート等を挙げる事ができる。
- 15 上記における抗菌剤としては、病原微生物（グラム陽性の球菌や桿菌、陰性の球菌や桿菌等）に効力を有する薬剤であれば特に限定ではなく、例えば、例えは、エノキサシン、塩化メチルロザニリン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、トシリ酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、フレロキサシン、レボフロキサシン等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。
- 20 上記におけるサルファ剤としては、通常用いられるものであれば特に限定ではなく、例えは、アセチルスルファメトキサゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシン、スルファチアゾール、スルファフェナゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトピラジン、スルファメトミジン、スルファメチゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシン、スルフィソキサゾール、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム、ホモスルファミン等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記における免疫抑制剤としては、免疫拒絶反応を抑制する薬剤であれば特に限定はなく、例えば、ピメクロリムス、シロリムス、エベロリムス、シクロスボリン、タクロリムス、塩酸グリペリムス、ミゾリビン、FTY-720 (2-アミノ-2-(2-(4-オクチルフェニル)エチル)プロパン-1,3ジオール塩酸塩) 等を挙げることができる。

- 5 上記における抗炎症剤としては、通常用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、アクタリット、アズレン、アセメタシン、アスピリン、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナクナトリウム、アンピロキシカム、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ウフェナマート、エトドラク、エピリゾール、エモルファゾン、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩酸ブプレノルフィン、
10 塩酸ペンタゾシン、エンフェナム、オキサプロジン、グリチルレチン酸、クロタミトン、ケトプロフェン、ザルトプロフェン、ジフルニサル、ジクロフェナクナトリウム、スプロフェン、スリンダク、チアプロフェン、テノキシカム、トリメチソナトリウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニフルム酸、ピロキシカム、フェナセチン、フェニルブタゾン、フェノプロフェンカルシウム、フェルビナク、フェンブフェン、ブコローム、ブフェキサマク、プラノブロフェン、フルルビプロフェン、フロクタフェニン、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン、ベンダザック、ヘパリン類似物質、マレイン酸プログルメタシン、メクロフェナム、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ロベンザリットニナトリウム、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。
- 15

- 上記における抗生素としては、微生物の生育を阻止する物質をいい、例えば、アセチルキタサマイシン、アセチルスピラマイシン、アムホテリシンB、アモキシシリソ、アンピシリン、一硫酸カナマイシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンエストレート、塩酸アクラルビシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸クリンダマイシン、塩酸セフェタメトビポキシル、塩酸セフォチアムヘキセチル、塩酸セフカベンピボキシル、塩酸セフメノキシム、塩酸タランピシリソ、塩酸テトラサイクリン、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸バンコマイシン、塩酸ドキシリクリン、塩酸ドキソルビシン、塩酸バカンピシリソ、塩酸パルミチン酸クリンダマイシン、塩酸バンコマイシン、塩酸ピプメシリナム、塩酸ブレオマイシン、塩酸ミノサイクリン、塩酸リンコマイシン、塩酸レナンピシリソ、カルベニシリソナトリウム、キタサマイシン、

クラブラン酸カリウム、クラリスロマイシン、グリセオフルビン、クロキサシンナトリウム、クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、サイクロセリン、酢酸ミデカマイシン、シクラシリソ、ジクロキサシリソナトリウム、シッカニン、ジョサマイシン、ステアリン酸エリスロマイシン、スルベニシリソナトリウム、セファクロル、セファジ
5 リン、セファトリジンプロピレンギリコール、セファドロキシル、セファピリン、セファマンドールナトリウム、セファレキシン、セファロチノナトリウム、セファロリジン、セフィキシム、セフォキシチソナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン、セフォペラゾンナトリウム、セフジトレニピボキシル、セフジニル、セフスロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフチブテン、セフテラムピボキシル、セフピラミドナトリウム、
10 セフブペラゾンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セフロキサジン、セフロキシムアキセチル、セフロキシムナトリウム、チカルシリソナトリウム、テトラサイクリン、トシル酸スルタミシリソ、トブラマイシン、トリコマイシン、ナイスタチン、バリオチン、パルミチン酸クロラムフェニコール、ピペラシリソナトリウム、ピマリシン、ファロペネムナトリウム、プロピオン酸ジョサマイシン、フェネチ
15 シリンカリウム、フェノキシメチルペニシリソナトリウム、ベンジルペニシリソナトリウム、ベンジルペニシリソベンザチン、ホスホマイシンカルシウム、マイトマイシンC、ミデカマイシン、メタリン酸テトラサイクリン、ラタモキセフナトリウム、リファンピシン、硫酸アストロマイシン、硫酸アミカシン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸ラジオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ポリミキシンB
20 、硫酸ミクロノマイシン、硫酸リボスタマイシン、リン酸クリンダマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記における抗ウイルス剤としては、ウイルスに対する特異的な薬剤をいい、例えば、アシクロビル、ガンシクロビル、サニルブジン、ザルシタビン、ジダノシン、ジドブジン、ネビラピン、メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、ラミブジン、リトナビル、硫酸インジナビル等、またはそれらの塩の付加および置換物などを挙げる事ができる。

上記における代謝拮抗剤としては、通常用いられるものであれば特に限定はなく、例えば、アクチノマイシンD、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、ウベニメクス、ウラシル、

エトポシド、エノシタビン、塩酸アクラルビシン、塩酸イダルビシン、塩酸イリノテカン、
塩酸エピルビシン、塩酸ドウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸フ
アドロゾール水和物、塩酸ブレオマイシン、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサンtron、
カルボプラチニン、カルモフル、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、シクロ
5 ホスファミド、シスプラチニン、シゾフィラン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、
ジノスタチンスチマラマー、酒石酸ビノレルビン、ソブゾキサン、チオテパ、テガフル、
ドキシフルリジン、ドセタキセル水和物、トレチノイン、ネオカルチノスタチニン、ネダプラ
チニン、パクリタキセル、ビカルタミド、ヒドロキシカルバミド、ホスフェストロール、ブス
10 ルファン、フルオロラウシル、フルタミド、プロピルチオラウシル、ペントスタチニン、ポル
フィマーナトリウム、メチルテストステロン、メピチオスタン、G-メルカプトプリンリボ
シド、メルカプトプリン、メトレキサート、メルファラン、溶連菌抽出物、硫酸ペプロマ
イシン、硫酸ビンクリスチニン、硫酸ビンプラスチニン、レンチナン等、またはそれらの誘導体
などを挙げる事ができる。

上記における抗ヒスタミン薬としては、ヒスタミンと特異的に拮抗する薬剤であれば特に
15 限定はなく、例えば、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸トリプロリジ
ン、塩酸ヒドロキシジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、シメチジン、酒
石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、パモ
酸ヒドロキシジン、ファモチジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチニ
ン、メキタジン等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

20 上記における組織修復促進剤としては、組織の修復を促進する薬剤であれば特に限定はな
く、例えば、幼牛血液抽出物、EGF又はそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記におけるビタミン類としては、ビタミン様作用を示すものをいい、例えば、タカルシ
トール、マキサカルシトール、カルシポトリオール、フェレカルシトール等のビタミンD3
類縁体；アダパレン、タザロテン、アリトレチノイン、エトレチナート等のビタミンA類縁
25 体；ビタミンA, B群, C, D, E等を挙げる事ができる。

上記における抗アレルギー薬としては、通常用いられるものであれば、特に限定はなく、
例えば、アステミゾール、アンレキサノクス、イブジラスト、エバスチニン、塩酸アゼラスチ
ン、塩酸エピナスチニン、塩酸オザグレル、塩酸セチリジン、オキサトミド、クロモグリク酸

- 30 -

ナトリウム、セラトロダスト、タザノラスト、テルフェナジン、トシリ酸スプラタスト、トランニラスト、フマル酸エメダスチン、フマル酸ケトチフェン、ブランルカスト水和物、ペミロラストカリウム、レピリナスト等、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記における抗局所麻酔剤としては、適用した局所の知覚・運動を麻痺させる薬物をいい
5 、例えば、アミノ安息香酸エチル、塩酸オキシブロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、塩酸リドカイン、オキセサゼイン、リドカインを含むまたはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記における毛髪用剤としては、通常用いられるものであれば、特に限定はなく、アスナ
10 ロン、塩化カルプロニウム、ミノキシジル等を挙げる事ができる。

上記におけるステロイド剤としては、副腎皮質から分泌されるステロイドホルモン様作用
を示す薬剤であれば特に限定はなく、例えば、アムシノニド、オキシメトロン、カンレノ酸
カリウム、吉草酸酢酸プレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、
吉草酸ベタメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレドニゾロン、酢酸クロルマ
ジノン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸パラメタゾン、
酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、酢酸メテノロン、ジフルプレドナード、ジ
プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセト
ニド、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ファルネシル酸プレドニ
ゾングル、ブデソニド、フランカルボン酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロン
20 アセトニド、フルオロメトロン、フルドロキシコルチド、プレドニゾロン、プロピオン酸アル
クロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン
酸デプロドン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、酪酸
クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオ
ン酸ベタメタゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム等
25 、またはそれらの誘導体などを挙げる事ができる。

上記におけるニトロイミダゾール誘導体として、好適には前述の（1）乃至（9）、更に
好適にはメトロニダゾール及びチニダゾールである。

又、本発明の皮膚疾患用外用剤は、好適には、クロタミトンを含有する皮膚疾患用外用剤

である。クロタミトンを含有することにより、鎮痒効果が早く現れること、ニトロイミダゾール誘導体の溶解性を上げること及び外用剤の安定性を向上させる効果がある。

本発明の皮膚疾患の治療、予防又は改善用外用剤の皮膚疾患として、好適には、

(10) アトピー性皮膚炎

5 (11) 顔面のアトピー性皮膚炎

(12) 小児のアトピー性皮膚炎

(13) 皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕

(14) 乾癬

(15) 腋臭、体臭又は臭汗症

10 (16) 接触性皮膚炎、植物皮膚炎又は虫刺症

(17) 皮膚搔痒症又は薬疹

(18) 凍瘡

(19) 紅皮症

(20) 白癬

15 (21) 化膿性皮膚疾患

(22) 褥瘡

(23) 外傷

(24) 掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粋糠疹、ジベルバラ色粋糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、慢性円板症エリテマトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、天疱瘡群、ジューリング庖疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪園炎、外陰カンジダ症）又は癜風

20 を挙げる事ができ、更に好適には、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及び(15)である。また、上記皮膚疾患の治療、予防又は改善に際して、ニトロイミダゾール誘導体を任意に選択し、ニトロイミダゾール誘導体のうち少なくとも1種の化合物と抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうち少なくとも1種の薬剤を同時に、或いは、時間をおいて別々に投与

- する外用剤も好適であり、更に好適には、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（10）アトピー性皮膚炎の治療又は
予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（11）顔面のアトピー性皮膚炎の治
5 療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（12）小児のアトピー性皮膚炎の治
療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（13）皮膚のしみ、色素沈着又は瘢
痕の改善用外用剤、
10 ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（14）乾癬の治療又は予防用外用剤

ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールである（15）腋臭、体臭若しくは臭汗症の
治療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールであり、メトロニダゾールと、抗真菌剤、免
15 疫抑制剤、ステロイド剤又はこれらの組み合わせを同時に、或いは、時間をおいて別々に投
与する（10）アトピー性皮膚炎の治療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールであり、メトロニダゾールと、免疫抑制剤、
ステロイド剤、又は、抗真菌剤及びステロイド剤の組み合わせを同時に、或いは、時間をお
いて別々に投与する（10）アトピー性皮膚炎の治療又は予防用外用剤、
20 ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールであり、メトロニダゾールと、抗真菌剤、免
疫抑制剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、ステロイド剤、又は、これらの組み合わせを同時
に、或いは、時間をおいて別々に投与する（14）乾癬の治療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がメトロニダゾールであり、メトロニダゾールと、免疫抑制剤、
ビタミン類又はステロイド剤を同時に、或いは、時間をおいて別々に投与する（14）乾癬
25 の治療又は予防用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（10）アトピー性皮膚炎の治療又は予防
用外用剤、
ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（11）顔面のアトピー性皮膚炎の治療又

は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（12）小児のアトピー性皮膚炎の治療又
は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（13）皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の
5 改善用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（14）乾癬の治療又は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールである（15）腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療
又は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールであり、チニダゾールと、抗真菌剤、免疫抑制剤
10 、ステロイド剤又はこれらの組み合わせを同時に、或いは、時間をおいて別々に投与する（
10）アトピー性皮膚炎の治療又は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールであり、チニダゾールと、免疫抑制剤、ステロイ
ド剤、又は、抗真菌剤及びステロイド剤の組み合わせを同時に、或いは、時間をおいて別々
に投与する（10）アトピー性皮膚炎の治療又は予防用外用剤、

15 ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールであり、チニダゾールと、抗真菌剤、免疫抑制剤
、ビタミン類、抗アレルギー薬、ステロイド剤、又は、これらの組み合わせを同時に、或い
は、時間をおいて別々に投与する（14）乾癬の治療又は予防用外用剤、

ニトロイミダゾール誘導体がチニダゾールであり、チニダゾールと、免疫抑制剤、ビタミン
類又はステロイド剤を同時に、或いは、時間をおいて別々に投与する（14）乾癬の治療又
20 は予防用外用剤である。

上記における改善、治療又は予防の対象にはヒトの疾患の他、他の哺乳動物（
例えば、犬または猫等）における疾患も含まれる。

本発明の皮膚疾患用外用剤の剤形は、通常用いられる剤形であれば、特に限定はないが、
好適には、クリーム剤、ローション剤、シャンプー剤、ジェル剤、リンス剤、化粧水、乳液
25 、パスタ、シェービングクリーム、ファンデーション、コロン、パック剤、軟膏剤、貼付剤
、半固体物、固体物又は液剤である。特に、頭部のアトピー性皮膚炎の治療において
、クリーム又は軟膏などは使用し難い為、シャンプー、ジェル、リンスなどの外
用剤は有用である。

本発明の皮膚疾患用外用剤において、ニトロイミダゾール誘導体の濃度は、効果を示す濃度であれば特に限定はないが、好適には、製剤重量を基準として、0.1-20重量%、更に好適には、1.0-10重量%、更により好適には、1.5-10重量%であり、最も好適には1.5-5重量%である。

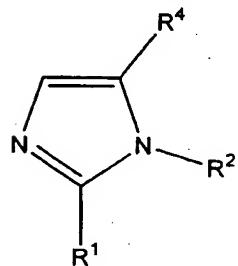
5 本発明の皮膚疾患用外用剤において、製剤全体のpHは、通常用いられるものであれば特に限定はないが、好適には2.0~9.0であり、更に好適には3.0~9.0であり、更により好適には、4.0~9.0である。

本発明において、ニトロイミダゾール誘導体はアトピー性皮膚炎治療又は予防用外用剤、皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善用外用剤、乾癬の治療又は予防用外用剤、及び、腋臭
10 、体臭若しくは臭汗症の治療または予防用外用剤を製造するために使用される。

本発明において、ニトロイミダゾール誘導体を含有する皮膚疾患用外用剤を用いてアトピー性皮膚炎治療又は予防、皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善、乾癬の治療又は予防、及び、腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療または予防が行われる。

本発明のニトロイミダゾール誘導体に包含される、具体的な化合物を表1に例示する。但
15 し、本発明に含有されるニトロイミダゾール誘導体は、これらに限定されるものではない。

表1において、Meはメチル基を示し、Etはエチル基を示し、Prはプロピル基を示し、iPr
rはイソプロピル基を示し、Buはブチル基を示し、Pnはペンチル基を示し、Hxはヘキシル基
を示し、Acはアセチル基を示し、Bnはベンジル基を示し、Bzはベンゾイル基を示し、Carは
カルバモイル基を示し、Morはモルホリノ基を示す。



20 [表1]

化合物番号	R¹	R⁴	R²

	1	H	NO ₂	Me
	2	H	NO ₂	CH ₂ OH
	3	H	NO ₂	CH ₂ OAc
5	4	H	NO ₂	CH ₂ OBn
	5	H	NO ₂	CH ₂ OBz
	6	H	NO ₂	CH ₂ SH
	7	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Me
	8	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Et
10	9	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	10	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	11	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	12	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	13	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
15	14	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Pr
	15	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ iPr
	16	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Bu
	17	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Pn
	18	H	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Hx
20	19	H	NO ₂	CH ₂ OCar
	20	H	NO ₂	CH ₂ NHCO ₂ Me
	21	H	NO ₂	CH ₂ NHC(S)OMe
	22	H	NO ₂	Et
	23	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OH
25	24	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OAc
	25	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OBn
	26	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OBz
	27	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SH

- 36 -

2 8	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	
2 9	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et	
3 0	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
3 1	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc	
5	3 2	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	3 3	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	3 4	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	3 5	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	3 6	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
10	3 7	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
	3 8	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	3 9	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	4 0	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OCar
	4 1	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
15	4 2	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	4 3	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ Mor
	4 4	H	NO ₂	Pr
	4 5	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	4 6	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
20	4 7	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	4 8	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	4 9	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	5 0	H	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₃
	5 1	H	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₃
25	5 2	H	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₃
	5 3	H	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₃
	5 4	H	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe
	5 5	H	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ OMe

- 37 -

5	6	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OBz)CH}_2\text{OMe}$
5	7	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(SH)CH}_2\text{OMe}$
5	8	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{Cl}$
5	9	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OAc)CH}_2\text{Cl}$
5	6 0	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OBz)CH}_2\text{Cl}$
	6 1	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(SH)CH}_2\text{Cl}$
	6 2	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{F}$
	6 3	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$
	6 4	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$
10	6 5	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)SO}_2\text{Et}$
	6 6	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	6 7	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	6 8	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	6 9	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
15	7 0	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	7 1	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Pr}$
	7 2	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{iPr}$
	7 3	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Bu}$
	7 4	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Pn}$
20	7 5	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Hx}$
	7 6	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$
	7 7	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(S)OMe}$
	7 8	H	$\text{NO}_2 \text{ Bu}$
	7 9	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
25	8 0	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	8 1	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	8 2	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	8 3	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$

- 38 -

8 4	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_3$
8 5	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OAc)CH}_2\text{CH}_3$
8 6	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OBz)CH}_2\text{CH}_3$
8 7	H	$\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(SH)CH}_2\text{CH}_3$
5	8 8	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
	8 9	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$
	9 0	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$
	9 1	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	9 2	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
10	9 3	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	9 4	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	9 5	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	9 6	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{iPr}$
	9 7	H $\text{NO}_2 \text{ Pn}$
15	9 8	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{OH}$
	9 9	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{OAc}$
	1 0 0	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{OBn}$
	1 0 1	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{OBz}$
	1 0 2	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{SH}$
20	1 0 3	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	1 0 4	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OAc)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	1 0 5	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OBz)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	1 0 6	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(SH)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	1 0 7	H $\text{NO}_2 \text{ CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
25	1 0 8	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$
	1 0 9	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Et}$
	1 1 0	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	1 1 1	H $\text{NO}_2 \text{ (CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$

- 39 -

	1 1 2	H	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	1 1 3	H	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	1 1 4	H	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	1 1 5	H	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ iPr
5	1 1 6	H	NO ₂	Hx
	1 1 7	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ OH
	1 1 8	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ OAc
	1 1 9	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ OBn
	1 2 0	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ OBz
10	1 2 1	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SH
	1 2 2	H	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	1 2 3	H	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	1 2 4	H	NO ₂	CH ₂ CH(Obz)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	1 2 5	H	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
15	1 2 6	H	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
	1 2 7	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ Me
	1 2 8	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ Et - ---
	1 2 9	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	1 3 0	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
20	1 3 1	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	1 3 2	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	1 3 3	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	1 3 4	H	NO ₂	(CH ₂) ₆ SO ₂ iPr
	1 3 5	Me	NO ₂	Me
25	1 3 6	Me	NO ₂	CH ₂ OH
	1 3 7	Me	NO ₂	CH ₂ OAc
	1 3 8	Me	NO ₂	CH ₂ OBn
	1 3 9	Me	NO ₂	CH ₂ OBz

- 40 -

1 4 0	Me	NO_2	CH_2SH	
1 4 1	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$	
1 4 2	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$	
1 4 3	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	
5	1 4 4	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	1 4 5	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	1 4 6	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	1 4 7	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	1 4 8	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Pr}$
10	1 4 9	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{iPr}$
	1 5 0	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Bu}$
	1 5 1	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Pn}$
	1 5 2	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Hx}$
	1 5 3	Me	NO_2	CH_2OCar
15	1 5 4	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$
	1 5 5	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{NHC(S)OMe}$
	1 5 6	Me	NO_2	Et
	1 5 7	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	1 5 8	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
20	1 5 9	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	1 6 0	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	1 6 1	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	1 6 2	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$
	1 6 3	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$
25	1 6 4	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	1 6 5	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	1 6 6	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	1 6 7	Me	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$

- 41 -

1	6	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH	
1	6	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr	
1	7	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr	
1	7	1	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu	
5	1	7	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
1	7	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx	
1	7	4	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OCar	
1	7	5	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me	
1	7	6	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe	
10	1	7	7	Me	NO ₂	Pr
1	7	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
1	7	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc	
1	8	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn	
1	8	1	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz	
15	1	8	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
1	8	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₃	
1	8	4	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₃	
1	8	5	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₃	
1	8	6	Me	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₃	
20	1	8	7	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe
1	8	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ OMe	
1	8	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ OMe	
1	9	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ OMe	
1	9	1	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl	
25	1	9	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ Cl
1	9	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ Cl	
1	9	4	Me	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ Cl	
1	9	5	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ F	

- 42 -

1	9	6	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	
1	9	7	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et	
1	9	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH(CH ₃)SO ₂ Et	
1	9	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
5	2	0	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	2	0	1	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	2	0	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	2	0	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	2	0	4	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
10	2	0	5	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	2	0	6	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
	2	0	7	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ PnH ₃
	2	0	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	2	0	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
15	2	1	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	2	1	1	Me	NO ₂	Bu
	2	1	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	2	1	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	2	1	4	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
20	2	1	5	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	2	1	6	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	2	1	7	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃
	2	1	8	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₃
	2	1	9	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₃
25	2	2	0	Me	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₃
	2	2	1	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ OMe
	2	2	2	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	2	2	3	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et

- 43 -

	2 2 4	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	2 2 5	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	2 2 6	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	2 2 7	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
5	2 2 8	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	2 2 9	Me	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	2 3 0	Me	NO ₂	Pn
	2 3 1	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ OH
	2 3 2	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ OAc
10	2 3 3	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ OBn
	2 3 4	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ OBz
	2 3 5	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SH
	2 3 6	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	2 3 7	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₃
15	2 3 8	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	2 3 9	Me	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	2 4 0	Me	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
	2 4 1	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ Me
	2 4 2	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ Et
20	2 4 3	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	2 4 4	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	2 4 5	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	2 4 6	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	2 4 7	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
25	2 4 8	Me	NO ₂	(CH ₂) ₅ SO ₂ iPr
	2 4 9	Me	NO ₂	Hx
	2 5 0	Me	NO ₂	(CH ₂) ₆ OH
	2 5 1	Me	NO ₂	(CH ₂) ₆ OAc

- 44 -

	2 5 2	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{OBn}$
	2 5 3	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{OBz}$
	2 5 4	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SH}$
	2 5 5	Me	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
5	2 5 6	Me	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	2 5 7	Me	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{CH}(\text{OBz})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	2 5 8	Me	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	2 5 9	Me	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
	2 6 0	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{Me}$
	2 6 1	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{Et}$
	2 6 2	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	2 6 3	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	2 6 4	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	2 6 5	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
15	2 6 6	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	2 6 7	Me	$\text{NO}_2 \text{ } (\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{iPr}$
	2 6 8	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{Me}$
	2 6 9	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{OH}$
	2 7 0	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{OAc}$
20	2 7 1	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{OBn}$
	2 7 2	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{OBz}$
	2 7 3	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SH}$
	2 7 4	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$
	2 7 5	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$
25	2 7 6	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	2 7 7	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	2 7 8	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	2 7 9	Et	$\text{NO}_2 \text{ } \text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$

- 45 -

	2 8 0	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	2 8 1	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Pr
	2 8 2	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ iPr
	2 8 3	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Bu
5	2 8 4	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Pn
	2 8 5	Et	NO ₂	CH ₂ SO ₂ Hx
	2 8 6	Et	NO ₂	CH ₂ OCar
	2 8 7	Et	NO ₂	CH ₂ NHCO ₂ Me
	2 8 8	Et	NO ₂	CH ₂ NHC(S)OMe
10	2 8 9	Et	NO ₂	Et
	2 9 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OH
	2 9 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OAc
	2 9 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OBn
	2 9 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OBz
15	2 9 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SH
	2 9 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	2 9 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	2 9 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	2 9 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
20	2 9 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	3 0 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	3 0 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	3 0 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	3 0 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
25	3 0 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
	3 0 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	3 0 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	3 0 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ OCar

- 46 -

	3 0 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
	3 0 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	3 1 0	Et	NO ₂	Pr
	3 1 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5	3 1 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	3 1 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	3 1 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	3 1 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	3 1 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₃
10	3 1 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₃
	3 1 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₃
	3 1 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₃
	3 2 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe
	3 2 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ OMe
15	3 2 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ OMe
	3 2 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ OMe
	3 2 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl
	3 2 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ Cl
	3 2 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ Cl
20	3 2 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ Cl
	3 2 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ F
	3 2 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	3 3 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	3 3 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH(CH ₃)SO ₂ Et
25	3 3 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	3 3 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	3 3 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	3 3 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn

- 47 -

	3 3 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	3 3 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	3 3 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	3 3 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
5	3 4 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	3 4 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	3 4 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
	3 4 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	3 4 4	Et	NO ₂	Bu
10	3 4 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	3 4 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	3 4 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	3 4 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	3 4 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
15	3 5 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃
	3 5 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₃
	3 5 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₃
	3 5 3	Et	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₃
	3 5 4	Et	NO ₂	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ OMe
20	3 5 5	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	3 5 6	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	3 5 7	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	3 5 8	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	3 5 9	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
25	3 6 0	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	3 6 1	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	3 6 2	Et	NO ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	3 6 3	Et	NO ₂	Pn

	3 6 4	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{OH}$
	3 6 5	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{OAc}$
	3 6 6	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{OBn}$
	3 6 7	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{OBz}$
5	3 6 8	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SH}$
	3 6 9	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 7 0	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 7 1	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBz})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 7 2	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
10	3 7 3	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
	3 7 4	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Me}$
	3 7 5	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{Et}$
	3 7 6	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	3 7 7	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
15	3 7 8	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	3 7 9	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	3 8 0	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	3 8 1	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_5\text{SO}_2\text{iPr}$
	3 8 2	Et	NO_2	Hx
20	3 8 3	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{OH}$
	3 8 4	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{OAc}$
	3 8 5	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{OBn}$
	3 8 6	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{OBz}$
	3 8 7	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SH}$
25	3 8 8	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 8 9	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 9 0	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OBz})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	3 9 1	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

- 49 -

	3 9 2	Et	NO_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$
	3 9 3	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{Me}$
	3 9 4	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{Et}$
	3 9 5	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5	3 9 6	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	3 9 7	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	3 9 8	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	3 9 9	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$
	4 0 0	Et	NO_2	$(\text{CH}_2)_6\text{SO}_2\text{iPr}$
10	4 0 1	CH_2OCar	NO_2	H
	4 0 2	CH_2OCar	NO_2	Me
	4 0 3	CH_2OCar	NO_2	Et
	4 0 4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCar}$	NO_2	H
	4 0 5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCar}$	NO_2	Me
15	4 0 6	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCar}$	NO_2	Et
	4 0 7	NO_2	H	Me
	4 0 8	NO_2	H	CH_2OH
	4 0 9	NO_2	H	CH_2OAc
	4 1 0	NO_2	H	CH_2OBn
20	4 1 1	NO_2	H	CH_2OBz
	4 1 2	NO_2	H	CH_2SH
	4 1 3	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$
	4 1 4	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Et}$
	4 1 5	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
25	4 1 6	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$
	4 1 7	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBz}$
	4 1 8	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$
	4 1 9	NO_2	H	$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$

- 50 -

	4 2 0	NO ₂	H	CH ₂ SO ₂ Pr
	4 2 1	NO ₂	H	CH ₂ SO ₂ iPr
	4 2 2	NO ₂	H	CH ₂ SO ₂ Bu
	4 2 3	NO ₂	H	CH ₂ SO ₂ Pn
5	4 2 4	NO ₂	H	CH ₂ SO ₂ Hx
	4 2 5	NO ₂	H	CH ₂ OCar
	4 2 6	NO ₂	H	CH ₂ NHCO ₂ Me
	4 2 7	NO ₂	H	CH ₂ NHC(S)OMe
	4 2 8	NO ₂	H	Et
10	4 2 9	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ OH
	4 3 0	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ OAc
	4 3 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ OBn
	4 3 2	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ OBz
	4 3 3	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SH
15	4 3 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	4 3 5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	4 3 6	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	4 3 7	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	4 3 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
20	4 3 9	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	4 4 0	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	4 4 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	4 4 2	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	4 4 3	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
25	4 4 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	4 4 5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	4 4 6	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ OCar
	4 4 7	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me

- 51 -

	4 4 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	4 4 9	NO ₂	H	Pr
	4 5 0	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	4 5 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
5	4 5 2	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	4 5 3	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	4 5 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	4 5 5	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₃
	4 5 6	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₃
	10	4 5 7	NO ₂	CH ₂ CH(OBz)CH ₃
		4 5 8	NO ₂	CH ₂ CH(SH)CH ₃
	4 5 9	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe
	4 6 0	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ OMe
	4 6 1	NO ₂	H	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ OMe
15	4 6 2	NO ₂	H	CH ₂ CH(SH)CH ₂ OMe
	4 6 3	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl
	4 6 4	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ Cl
	4 6 5	NO ₂	H	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ Cl
	4 6 6	NO ₂	H	CH ₂ CH(SH)CH ₂ Cl
20	4 6 7	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ F
	4 6 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	4 6 9	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	4 7 0	NO ₂	H	CH ₂ CH(CH ₃)SO ₂ Et
	4 7 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
25	4 7 2	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ OAc
	4 7 3	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ OBz
	4 7 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ OBn
	4 7 5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ SH

- 52 -

	4 7 6	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	4 7 7	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	4 7 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
	4 7 9	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
5	4 8 0	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	4 8 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
	4 8 2	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	4 8 3	NO ₂	H	Bu
	4 8 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
10	4 8 5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	4 8 6	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	4 8 7	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	4 8 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	4 8 9	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃
15	4 9 0	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₃
	4 9 1	NO ₂	H	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₃
	4 9 2	NO ₂	H	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₃
	4 9 3	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ OMe
	4 9 4	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
20	4 9 5	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	4 9 6	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	4 9 7	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₃ CH ₂ CH ₂ OAc
	4 9 8	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	4 9 9	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
25	5 0 0	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	5 0 1	NO ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	5 0 2	NO ₂	H	Pn
	5 0 3	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OH

- 53 -

	5 0 4	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OAc
	5 0 5	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OBn
	5 0 6	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ OBz
	5 0 7	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SH
5	5 0 8	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 0 9	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 1 0	NO ₂	H	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 1 1	NO ₂	H	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 1 2	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
10	5 1 3	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ Me
	5 1 4	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ Et
	5 1 5	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	5 1 6	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	5 1 7	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
15	5 1 8	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	5 1 9	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	5 2 0	NO ₂	H	(CH ₂) ₅ SO ₂ iPr
	5 2 1	NO ₂	H	Hx
	5 2 2	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ OH
20	5 2 3	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ OAc
	5 2 4	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ OBn
	5 2 5	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ OBz
	5 2 6	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SH
	5 2 7	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
25	5 2 8	NO ₂	H	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 2 9	NO ₂	H	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 3 0	NO ₂	H	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	5 3 1	NO ₂	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe

- 54 -

5 3 2	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ Me
5 3 3	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ Et
5 3 4	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5 3 5	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
5 5 3 6	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
5 3 7	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
5 3 8	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
5 3 9	NO ₂	H	(CH ₂) ₆ SO ₂ iPr
5 4 0	NO ₂	Me	Me
10	5 4 1	NO ₂	Me CH ₂ OH
	5 4 2	NO ₂	Me CH ₂ OAc
	5 4 3	NO ₂	Me CH ₂ OBn
	5 4 4	NO ₂	Me CH ₂ OBz
	5 4 5	NO ₂	Me CH ₂ SH
15	5 4 6	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Me
	5 4 7	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Et
	5 4 8	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	5 4 9	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	5 5 0	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
20	5 5 1	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	5 5 2	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	5 5 3	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Pr
	5 5 4	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ iPr
	5 5 5	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Bu
25	5 5 6	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Pn
	5 5 7	NO ₂	Me CH ₂ SO ₂ Hx
	5 5 8	NO ₂	Me CH ₂ OCar
	5 5 9	NO ₂	Me CH ₂ NHCO ₂ Me

- 55 -

	5 6 0	NO ₂	Me	CH ₂ NHC(S)OMe
	5 6 1	NO ₂	Me	Et
	5 6 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ OH
	5 6 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ OAc
5	5 6 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ OBn
	5 6 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ OBz
	5 6 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SH
	5 6 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
	5 6 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
10	5 6 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	5 7 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	5 7 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	5 7 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	5 7 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
15	5 7 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	5 7 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	5 7 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
	5 7 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	5 7 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
20	5 7 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ OCar
	5 8 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
	5 8 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe
	5 8 2	NO ₂	Me	Pr
	5 8 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
25	5 8 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	5 8 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	5 8 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	5 8 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH

	5 8 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₃
	5 8 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₃
	5 9 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₃
	5 9 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₃
5	5 9 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OMe
	5 9 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ OMe
	5 9 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ OMe
	5 9 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₂ OMe
	5 9 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ Cl
	10 5 9 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ Cl
	5 9 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ Cl
	5 9 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₂ Cl
	6 0 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ F
	6 0 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
15	6 0 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
	6 0 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH(CH ₃)SO ₂ Et
	6 0 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	6 0 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	6 0 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	20 6 0 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	6 0 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
	6 0 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pr
	6 1 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr
	6 1 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Bu
25	6 1 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Pn
	6 1 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Hx
	6 1 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Me
	6 1 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(S)OMe

- 57 -

	6 1 6	NO ₂	Me	Bu	
	6 1 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	
	6 1 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OAc	
	6 1 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBN	
5	6 2 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OBz	
	6 2 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH	
	6 2 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₃	
	6 2 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₃	
	6 2 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₃	
	10	6 2 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₃
		6 2 6	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ OMe
		6 2 7	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me
		6 2 8	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ Et
		6 2 9	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
15	6 3 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc	
	6 3 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz	
	6 3 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBN	
	6 3 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH	
	6 3 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₂ iPr	
20	6 3 5	NO ₂	Me	Pn	
	6 3 6	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ OH	
	6 3 7	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ OAc	
	6 3 8	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ OBN	
	6 3 9	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ OBz	
25	6 4 0	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SH	
	6 4 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₃	
	6 4 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₃	
	6 4 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₂ CH ₃	

	6 4 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
	6 4 5	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
	6 4 6	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ Me
	6 4 7	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ Et
5	6 4 8	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
	6 4 9	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	6 5 0	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	6 5 1	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	6 5 2	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH
10	6 5 3	NO ₂	Me	(CH ₂) ₅ SO ₂ iPr
	6 5 4	NO ₂	Me	Hx
	6 5 5	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ OH
	6 5 6	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ OAc
	6 5 7	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ OBn
15	6 5 8	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ OBz
	6 5 9	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SH
	6 6 0	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	6 6 1	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OAc)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	6 6 2	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OBz)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
20	6 6 3	NO ₂	Me	CH ₂ CH(SH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	6 6 4	NO ₂	Me	CH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe
	6 6 5	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ Me
	6 6 6	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ Et
	6 6 7	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OH
25	6 6 8	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OAc
	6 6 9	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBz
	6 7 0	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ OBn
	6 7 1	NO ₂	Me	(CH ₂) ₆ SO ₂ CH ₂ CH ₂ SH

- 59 -

6 7 2 NO₂ Me (CH₂)₆SO₂iPr

6 7 3 iPr NO₂ Me

- 上記表1中、好適な化合物は、1、21、23、28、29、43、50、54、55、56、57、58、135、13
 5 6、137、138、139、140、141、142、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162
 、163、164、165、166、167、168、169、170、175、176、178、179、180、181、182、183、
 184、185、186、187、191、192、193、194、195、196、197、198、209、210、268、290、29
 10 1、292、293、294、295、296、308、309、316、324、401、402、403、404、405、406、459
 、460、461、462、493、562、568又は673であり、更に好適には、28、29、43、54、135、13
 15 6、137、138、139、140、141、142、157、158、159、160、161、162、163、175、177、178
 、179、180、181、182、183、191、196、197、198、290、291、292、293、294、295、296、
 402、459又は673であり、より好適には、
 43) 4-(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)エチルモルホリン (一般名: ニモラ
 ゾール)、
 15 135) 1, 2-ジメチル-5-ニトロ-1H-イミダゾール (一般名: ジメトリダゾール)、
 157) 2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノール (一般名: メトロニ
 ダゾール)、
 163) 1-(2-エチルスルホニルエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール (一般名
 : チニダゾール)、
 20 176) (2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エチルチオカルバミン酸メ
 チルエステル (一般名: カルニダゾール)、
 183) 1-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール (一般
 名: セクニダゾール)、
 191) 1-クロロ-3-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール
 25 (一般名: オルニダゾール)、
 402) 2-カルバモイルオキシメチル-1-メチル-5-ニトロ-1H-イミダゾール (一般
 名: ロニダゾール)、
 459) α -メトキシメチル-2-ニトロイミダゾール-1-エタノール (一般名: ミソニダン)

- 60 -

ール)、又は、

673) 1-メチル-2-(1-メチルエチル)-5-ニトロイミダゾール(一般名:イプロニダゾール)

であり、最も好適には、

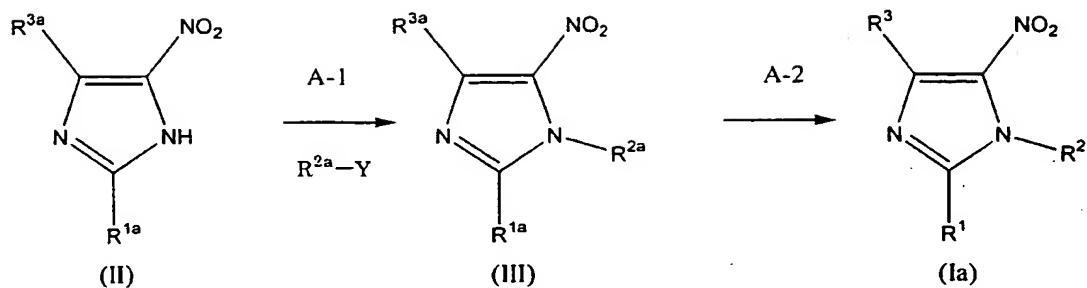
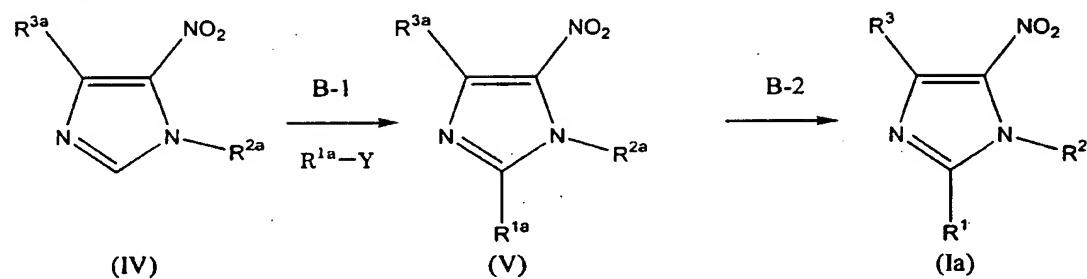
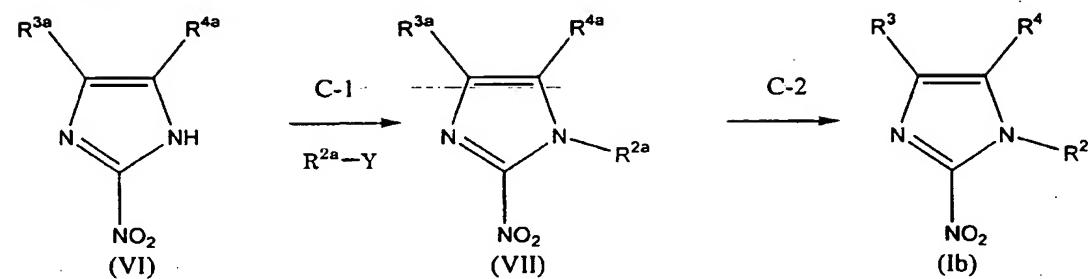
5 157) 2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノール(一般名:メトロニダゾール)、又は、

163) 1-(2-エチルスルホニルエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(一般名:チニダゾール)である。

[発明の実施の形態]

10 本発明の外用剤に含有されるニトロイミダゾール誘導体は、公知の化合物であるか、或いは、以下のA法乃至C法によっても得ることができる。

- 61 -

A法B法C法

上記A法乃至C法中、 R^1 乃至 R^1' は、前述と同意義を表し、 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子か、又は任意の有機基を表し、 R^{1a} は、前述の前述の R^1 か、或いは、 R^1 上の官能基が必要に応じて公知の方法（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, Greene, T.

- 5 W.; Wuts, P.G.M. John Wiley & Sons: New York, 1999. 等）に従い適切に保護され、且つ、 R^1 上の官能基が必要に応じて公知の置換反応によって目的とする官能基を得ることができる適切な官能基へと置換されているものを表し、 R^{2a} は、前述の R^2 か、或いは、 R^2 上の官能基が必要に応じて公知の方法に従い適切に保護され、且つ、 R^2 上の官能基が必要に応じて公知

の置換反応によって目的とする官能基を得ることができる適切な官能基へと置換されているものを表し、R^{3a}は、R³であるか、或いは、R³上の官能基が必要に応じて公知の方法に従い適切に保護され、且つ、R³上の官能基が必要に応じて公知の置換反応によって目的とする官能基を得ることができる適切な官能基へと置換されているものを表し、R^{3b}は、R¹であるか、或
5 いは、R¹上の官能基が必要に応じて公知の方法に従い適切に保護され、且つ、R¹上の官能基が必要に応じて公知の置換反応によって目的とする官能基を得ることができ
る適切な官能基へと置換されているものを表し、Yは脱離基を表す。

以下、A法乃至C法の各工程について、詳しく説明する。

(A法)

10 (A-1)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下又は非存在下、公知であるか、又は公知のものから容易に得られる化合物(II)とR^{2a}-Yとを反応させ、化合物(III)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、水；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル
15 のような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテ
20 ルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサンのケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドのアミド類；スルホラ
25 ンのスルホキシド類；ピリジン類をあげることができるが、好適には、水又はピリジンである。

使用される塩基触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウ

- 63 -

ムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような有機塩基類；アンモニア水等をあげることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物である。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、塩基触媒により異なるが、通常、0°C
5乃至200°Cであり、好適には、20乃至130°Cである。

反応時間は、使用される原料化合物、溶媒、試薬、塩基触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至3日であり、好適には、1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(III)は、例えば、反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層
10又は水層を分離し、溶媒を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー等によって更に精製できる。

又、得られた化合物が目的の化合物(Ia)であり、脱保護及び官能基の変換が必要ない場
合は、以下に述べるA-2工程を経ることなく化合物(Ia)を得ることができる。

15 (A-2工程)

本工程は、不活性溶媒中、公知であるか、或いは(A-1)で得られた化合物(III)を
必要に応じて置換反応を行い、次いで、又は、同時に、必要に応じて脱保護反応を行うこと
で化合物(Ia)を得る工程である。

本工程の置換反応は、目的の置換基により異なるが、目的の官能基が得られる反応であれ
20ば特に限定はなく、文献記載（例えば、“Aliphatic Nucleophilic Substitution”, Hartsho
rn, Cambridge University Press:Cambridge(1973)、Chem. Soc. Rev., 19, 83(1990)、Car
bocation Chem., 1, 121(1989)等）の方法に準じて行われる。

又、本工程の脱保護反応は、保護基により異なるが、目的の官能基が得られるものであれ
25ば特に限定はなく、文献記載（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, Gree
ne, T.W.; Wuts, P.G.M. John Wiley & Sons: New York, 1999. 等）の方法に準じて行われ
る。

(B法)

(B-1)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下又は非存在下、公知であるか、又は公知のものから容易に得られる化合物(IV)とR^{1a}-Yとを反応させ、化合物(V)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、水：ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル
5 のような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソプロン、シクロヘキサンののようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンののようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルののようなニトリル類；ホルムアミド、N,
10 N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホトリアミドののようなアミド類；スルホランののようなスルホキシド類；ピリジン類をあげることができるが、好適には、水又はピリジンである。

使用される塩基触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンの有機塩基類；アンモニア水等をあげることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物である。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、塩基触媒により異なるが、通常、0°C乃至200°Cであり、好適には、20乃至130°Cである。

反応時間は、使用される原料化合物、溶媒、試薬、塩基触媒、反応温度により異なるが、
25 通常、10分乃至3日であり、好適には、1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(V)は、例えば、反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルの混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層又は水層を分離し、溶媒を留去することで得られる。

- 65 -

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

又、得られた化合物が目的の化合物 (Ia) であり、脱保護及び官能基の変換が必要ない場合は、以下に述べるB-2工程を経ることなく化合物 (Ia) を得ることができる。

5 (B-2工程)

本工程は、不活性溶媒中、公知であるか、或いは (B-1) で得られた化合物 (V) を必要に応じて置換反応を行い、次いで、又は、同時に、必要に応じて脱保護反応を行うことで化合物 (Ia) を得る工程である。

本工程は、A-2工程と同様に行われる。

10 (C法)

(C-1)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下又は非存在下、公知であるか、又は公知のものから容易に得られる化合物 (VI) とR^{2a}-Yとを反応させ、化合物 (VII) を製造する工程である。

15 本工程はA-1工程と同様に行われる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。――

又、得られた化合物が目的の化合物 (Ib) であり、脱保護及び官能基の変換が必要ない場合は、以下に述べるC-2工程を経ることなく化合物 (Ib) を得ることができる。

20 (C-2工程)

本工程は、不活性溶媒中、公知であるか、或いは (C-1) で得られた化合物 (VII) を必要に応じて置換反応を行い、次いで、又は、同時に、必要に応じて脱保護反応を行うことで化合物 (Ib) を得る工程である。

本工程は、A-2工程と同様に行われる。

25 さらに、本発明の化合物は、公知の方法(例えば、メトロニダゾールの製法がJacobらによって開示(米国特許番号US2,944,061)されており、チニダゾールの製法がButlerらによって開示(米国特許番号US3,376,311)されている。その他、例えば、ジヒドロピリジン環を有する誘導体の製法がGorlitzerらによって開示 (Pharmazie (1999), 54(12), 889-892) されて

おり、カーバメート誘導体の製法がHayらによって開示 (Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(15), 2237-2242) されており、イソキノリン環を有する誘導体の製法がParveenらによって開示(Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(15), 2031-2036) されており、ピロール環を有する誘導体の製法がAnadluらによって開示(Eur. J. Med. Chem. (1999), 34(3), 275-278)

5 されており、カルボキシ基で置換されたベンゼン環を有する誘導体の製法がEverettらによって開示(Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(9), 1267-1272) されており、ハロゲン置換ベンゼン環を有する誘導体、及び、ピリジン環を有する誘導体の製法がShafieeらによって開示(J. Hetrocycl. Chem. (1998), 35(3), 607-610) されており、アリールカルボニルオキシ基を有する誘導体の製法がBowdenらによって開示(Eur. J. Med. Chem. (1997), 32(12), 10 995-1000) されており、ジオキソラン環を有する誘導体の製法がBajiらによって開示(Eur. J. Chem. (1997), 32(7-8), 637-650) されており、ヒドロキシアリール基を有する誘導体の製法がArrendondoらによって開示(Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(15), 1781-1784) されており、フェニルアミド基を有する誘導体の製法がShafieeらによって開示(J. Sci. Islamic Repub. Iran (1995), 6(1), 25-8) されており、アルキルチオ基を有する誘導体の製法 15 がRaoらによって開示(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1994), (17), 2399-2402) されており、ヒドロキシアルキルアリール基を有する誘導体の製法がFurlanらによって開示(欧州特許公番号EP535528) されており、 β ラクタム環を有する誘導体の製法がBertolaらによって開示(欧州特許公開番号EP490450) されており、アミノアルキルフェニルアシル誘導体の製法がBudgaargdらによって開示(国際特許公開番号W090/08128) されており、アラルキルカルボニルオキシ基を有する誘導体の製法がRaoらによって開示(Indian J. Chem., Sect. B(1990), 29 20 B(11), 1034-40) されており、N置換アミノメチルベンゾエート誘導体の製法がJansenらによって開示(Int. J. Pharm. (1990), 58(2), 143-53) されており、ピリジン環を有する誘導体の製法がAlcaldeらによって開示(Farmaco (1989), 44(11), 1095-107) されており、ニトロ基の転移反応を伴うメトロニダゾール・セクニダゾールの製法がBufornらによって開示(米国特許番号US492591) されており、ジメチル硫酸を用いるジメトリダゾールの製法がBuforn 25 らによって開示(米国特許番号US4925952) されており、アルキレンスルフェートを用いたメトロニダゾール・セクニダゾールの製法がBonnamasらによって開示(米国特許番号US4925949)) されており、アルキルカルボニルオキシ基を有する誘導体の製法がJohansenらによって開

示(Int. J. Pharm. (1986), 32(2-3), 199-206)されており、デキストラン環を有する誘導体の製法がVermeerschらによって開示(Bull. Soc. Chim. Belg. (1985), 94(8), 591-6)されており、L-システイン誘導体の製法がReinerによって開示(欧州特許公開番号EP140395)されており、アミノ酸残基のエステル誘導体の製法がChoによって開示(欧州特許公開番号EP1272 5 74)されており、ヒドロキシアルキルアリール基を有する誘導体の製法がTessitoreによって開示(欧州特許公開番号EP11657)されており、ヒドロキシアルキルアリール基を有する誘導体の製法がScalescianiによって開示(欧州特許公開番号EP103100)されており、アミノ酸残基のエステル誘導体の製法がBundgaardらによって開示(Int. J. Pharm. (1984), 18(1-2), 67-77)されており、ジメチルグリシン残基のエステル誘導体の製法がThorbekらによって開10 示(欧州特許公開番号EP96870)されており、アリールオキシ環を有する2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がHofheinzによって開示(欧州特許公開公報EP81719)されており、白金塩誘導体の製法がBalesらによって開示(J. Chem. Soc., Chem. Comm. (1983), (8), 432-3)されており、レチノイン酸誘導体の製法がWhitefieldらによって開示(英国特許公開番号GB20977 83)されており、ヒドロキシアルキルアリール基を有する誘導体の製法がBononiによって開15 示(米国特許番号US4463012)されており、アルキルスルホニルフェニルオキシ基を有する誘導体及びアルキルチオフェニルオキシ基を有する誘導体の製法がWinkelmannらによって開示(英国特許公開番号GB1541280、GB1590974)されており、アセトアミド置換フェニルオキシ基を有する誘導体の製法がWinkelmannらによって開示(Arzneim. -Forsch. (1978), 28(5), 739 20 -49)されており、フェニルカーバメート基を有する誘導体及びヒドラジンカルボキシル基を有する誘導体の製法がCavalleriらによって開示(J. Med. Chem. (1978), 21(8), 781-4)されており、ヒドラジン基を有する誘導体の製法がWinkelmannらによって開示(Arzneim. -For sch. (1977), 27(12), 2251-63)されており、フェニルカーバメート基を有する2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がCavalleriらによって開示(米国特許番号US4113953)されており、アルレン基を有する2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がCavalleriらによって開示(J. Med. 25 Chem. (1977), 20(11), 1522-5)されており、置換フェノキシ基を有する誘導体の製法がWinkelmannらによって開示(米国特許番号US4031232)されており、ヒドロキシ基を有する2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がAssandriらによって開示(英国特許公開番号GB1480192)されており、アルキルカルボニルオキシ基を有する誘導体の製法がHofferによって開示(英國特

許公開番号GB1453417)されており、キノリン環を有する誘導体の製法がKreiderらによって開示(米国特許番号US3910925、US3828056)されており、ギ酸を溶媒としたジメトリダゾールの製法がFrankらによって開示(英国特許公開番号GB1493496)されており、アルキレンオキシドを用いたメトロニダゾールの製法がFrankらによって開示(英国特許公開番号GB1481349)されており、フェニルアミド基を有する誘導体の製法がHeeresらによって開示(米国特許番号U.S3928374)されており、エピクロロヒドリンを用いたオルニダゾールの製法がHofferらによって開示(J. Med. Chem. (1974), 17(9), 1019-20)されており、1-メチル-5-イソプロピル-2-ニトロイミダゾールの製法がMartinらによって開示(米国特許番号US3828064)されており、カルボキシミダミド基を有する誘導体の製法がRuferらによって開示(米国特許番号US391066732)されており、カーバメート基を有する誘導体及び2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がChallierらによって開示(英国特許公開番号GB1352288)されており、エチレンオキシドと硫酸を用いたメトロニダゾールの製法がMuhlbrodによって開示(英国特許公開番号GB1301225)されており、フェニルヒドラゾン基又はアルケニル基を有する2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がCavalleriらによって開示(J. Hetrocycle Chem. (1972), 9(5), 979-84)されており、カルボオキシミジル基を有する誘導体の製法がPapaioannouによって開示(米国特許番号US3694452)されており、アルケニル基を有する誘導体の製法がHofferらによって開示(米国特許番号US3652579)されており、2-ベンジル誘導体の製法がHoffらによって開示(英国特許公開番号GB1336228)されており、硝酸を用いたニトロ化とその後の加水分解によるセクニダゾールの製法がJeanmartらによって開示(英国特許公開番号GB1278757)されており、セクニダゾール及び1-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)2-プロパノンの製法がJeanmartらによって開示(英国特許公開番号GB1278758)されており、1,5-ジメチル-2-ニトロイミダゾール及び1,4,5-トリメチル-2-ニトロイミダゾールの製法がLanciniらによって開示(英国特許公開番号GB1114154)されており、ニトロソ基を有する誘導体の製法がKulsaらによって開示(米国特許番号US3711495)されており、ヒドロキシ基を有する誘導体の製法がChemerdaらによって開示(米国特許番号US3584007)されており、アルキル基で置換された2-ニトロイミダゾール誘導体の製法がLanciniらによって開示(南アフリカ特許公開番号ZA6905670)されており、スルホニル基を有する誘導体(チニダゾールを含む)の製法がMillerらによって開示(J. Med. Chem. (1970), 13(5), 849-52)されており、ヒドロキシ基を有する2-ニトロイミ

ダゾール誘導体の製法がLanciniらによって開示(英国特許公開番号GB1229170)されており、ハロゲン化アルキル基を有する誘導体の製法がKajfezらによって開示(Farm. Glas. (1969), 25(2), 49-54)されており、4-イオド-1,2-ジメチル-5-ニトロイミダゾールの製法がHofferらによって開示(J. Heterocycle Chem. (1966), 3(4), 454-8)されている。)に準じても得
5 ることができる。

本発明の皮膚疾患用外用剤の投与形態としては、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、含水性貼付剤若しくは含水性のない貼付剤、シャンプー剤、ジェル剤、リンス剤、化粧水、乳液、パスタ、シェーピングクリーム、ファンデーション、コロン、パック剤、半固体物、固体物又は液剤を挙げることができ、これらの製剤は、必要に応じて
10 、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、クエン酸のようなカルボン酸類；トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエンのようなフェノール類を挙げることができる)、防腐剤(例えば、デヒドロ酢酸、サリチル酸、エデト酸二ナトリウムのようなカルボン酸類；パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、チモールのようなフェノール類を挙げること
15 ができる)、湿潤剤(例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールのようなグリコール類；ヒアルロン酸のような有機塩類；尿素のようなアミド類を挙げることができる)、粘稠剤(例えば、ポリエチレングリコールのような高分子化合物；カルボキシメチセルロースナトリウム、カルボキシプロピルセルロースのようなセルロース類を挙げること
20 ができる)、緩衝剤(例えば、クエン酸、乳酸、酒石酸のような有機酸類；塩酸、ホウ酸のような無機酸類；リン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウムのような塩類；トリエタノールアミンのような有機塩基類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機塩基を挙げることができる。)、吸着剤(例えば、カオリין、ベントナイトのような含水珪酸アルミニウム類；水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムのような無機塩類を挙げることができる)、基剤(例えば、白色ワセリン、Tween60、Tween80、流動パラフィン、ミツロウ、ワセリン、ヒマシ油、シリコーン油、硬化ヒマシ油、天然ゴム、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、天然ゴムラテックス、1,3ペント
25

ジエン共重合樹脂のような有機物；ポリブテン、合成ゴムSBR、モノステアリン酸
ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポ
リオキシエチレンセトステアリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルセチル
エーテル、シリコン、アクリル酸デンプン300、ポリアクリル酸ナトリウム、メタ
5 アクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー、カルボキシビニルポリマーのよう
な高分子化合物；ステアリン酸のような脂肪酸類；セタノール、ミリスチルアル
コールのようなアルコール類；ミリスチン酸オクタドデシル、ミリスチン酸イソ
プロピル、オクタン酸セチルのような脂肪酸エステル類を挙げることができる)
、溶剤（例えば、エタノール、イソプロパノール、1、3-ブチレングリコール、n-
10 オクタデシルアルコール、クロタミトン、トリ（カプリル酸・カプロン酸）グリセ
リンのような炭水化物を挙げができる）、安定化剤（例えば、メタリン酸
ナトリウム、酸化亜鉛、酸化チタンのような無機塩類；ポリオキシエチレンラウ
リル硫酸エーテル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムのような有機塩類を
挙げができる）、粘着剤（例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、ジプロピ
15 レングリコールのような高分子化合物を挙げができる）、乳化剤（例えば
、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、D
-ソルビトール、モノラウリン酸ポリグリセリン、ポリオキシエチレンラウリルエ
ーテル硫酸ナトリウムのような炭水化物を挙げができる）、界面活性剤（
例えば、モノラウリン酸ポリグリセリン、ポリオキシエチレンオレイルアルコー
20 ルエーテルのような高分子化合物を挙げができる）、スクワラン、希釈剤
、スパン60、スパン80、ゼラチン、プロピルパラベン、メチルパラベン、ラウリ
ルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、N-[アルキル(12, 14)オキシ-2-ヒドロキシプロピル]-L-アルギニン酸塩酸液、シリコーン油、ホホバ油、
香料等の添加剤を用いて、例えば、以下に記載するように、常法により製造する
25 ことができる。

使用できる「香料」とは、食品、化粧品、医薬品等一般に使用でき得るものであればよく
、天然由来の香料としては、例えば、植物より採取される香料としてバラ、ラベンダー、オ
レンジ等が挙げられ、動物より採取される香料としてジャコウ鹿より採取されるムスク油（

ジャ香)、海狸より採取されるカストリウム油(海狸油)等が挙げられ、合成された香料としては、例えば、リモネン、 β -カリオフィレン、ファルネソール、シトラール、 γ -ウンデカラクトン、インドール、リラール等が挙げられる。

5 軟膏剤は、例えば、活性成分と基材とを加温攪拌し、加温分散させた後、攪拌下、室温に冷却して製造する。

クリーム剤は、例えば、まず基材を加熱攪拌下に製造し、これに、活性成分自体又はこれを含有する溶液を、加熱攪拌下に添加し、生じた乳化液を室温に冷却して製造する。

10 ローション剤は、例えば、油性基材又は、加温融解した油性基材と水性基材の混合基材に、活性成分自体又はこれを含有する溶液を加熱攪拌下に添加し、次いで、水性基材を添加して、生じた液体を室温に冷却して製造する。

含水性貼付剤は、例えば、加温融解した油性基材と水性基材の混合基材に、添加剂を攪拌しながら添加し、これに、活性成分自体又はこれを含有する溶液を加熱攪拌下に添加し、得られた膏体を不織布に展延し、適當な大きさに裁断する。

15 含水性のない貼付剤は、例えば、加温融解した油性基材の混合基材に、活性成分自体又はこれを含有する溶液を加熱攪拌下に添加し、次いで、これを、合成樹脂の加温融解した混合物に攪拌しながら添加し、得られた膏体を不織布又は織布に展延し、適當な大きさに裁断する。

20 ジェル剤は、例えば、ジェル基材を均一に溶解した後、親水性有機溶媒を添加し、次いで、有効成分を加え、加温し、溶解、分散させた。これに、溶媒を加温下添加した。次いで、攪拌下、中和した後、室温に冷却し、製造する。

シャンプーは、例えば、精製水を加温し、有効成分、アニオン界面活性剤、保湿剤等、必要で有ればカチオン性高分子等を加え均一に溶解した後、冷却して製造する。

25 パスタ剤は、例えば、ロウ類に油脂を加え、加熱融解し、顔料、炭化水素、有効成分を添加し必要で有れば保湿剤等を加え、均一にした後、冷却して製造する。

リンス剤は、例えば、精製水に有効成分、保湿剤、カチオン界面活性剤等の水性成分を加え加熱融解する。これに高級アルコール、炭化水素等の油性成分の加熱

融解したものを添加、攪拌し、均一にした後、冷却して製造する。

液剤は、例えば、精製水に有効成分、保湿剤、低級アルコール等を添加混合し、必要で有れば水溶性高分子を加え製造する。必要で有れば、脂肪酸、油脂、脂肪酸エステル類等の油性成分の混合したものに、加熱融解しこれらを添加して製造

5 することもできる。

石鹼剤は、例えば、加熱した油脂にアルカリを添加し製造することが出来る。又、油脂に低級アルコールを添加攪拌し、アルカリ、精製水、保湿剤を添加して製造する。これに多糖類を加えよく混合し、染料、香料、有効成分を添加し、均一にした後、冷却し、乾燥することによっても製造することができる。

10 乳液は、例えば、精製水に有効成分、保湿剤等を加え、加熱融解し、これを界面活性剤、高級アルコール等の油性成分の加熱融解したものに添加し均一に攪拌し、冷却して製造する。

シェービングクリームは、例えば、精製水に有効成分、保湿剤、アルカリ等を加え加熱融解する。これを脂肪酸、脂肪酸エステル類、油脂等必要なものを加え加熱融解したものに添加し、均一に混合した後、冷却して製造する。

化粧水は、例えば、精製水に、有効成分、増粘剤、保湿剤等を添加し、次いでアルコール類、界面活性剤、油脂等の油性成分の混合物を加え、均一にして製造する。

ファンデーションは、例えば、微細に碎いた粘土鉱物の顔料、着色顔料を混合し、脂肪酸、高級アルコール等、油脂、エステル類等を加え均一に混合して製造する。

コロンは、例えば、精製水に有効成分、保湿剤、低級アルコール等を添加混合し、必要で有れば水溶性高分子を加え、冷却後に香料を添加して、製造する。必要で有れば、脂肪酸、油脂、脂肪酸エステル類等の油性成分の混合したものに、加熱融解しこれらを添加し、冷却後に香料を添加して、製造することもできる。

パック剤は、剤型によりその原料が全く違ってくる。ゼリー状で有れば、例えば、精製水に有効成分、保湿剤、アルカリ等を加熱融解し、増粘剤、水溶性高分子等を添加、攪拌する。次いで、アルコール類、界面活性剤等を添加溶解後、冷却

して製造する。

又、本発明の皮膚疾患外用剤を製造するに当たり、それらの薬剤を組み合わせた皮膚科学的に応用できる効果を損なわない限り、それらに加えて他の薬効成分を含んでもよい。

これらの薬効成分としては、例えば、公知の清涼成分、角質剥離剤、皮質抑制剤、抗脂漏

- 5 剤、殺菌剤、鎮痒剤等、また、皮膚疾患に用いることのできる薬剤を例示することができ、
具体的には、メントール、サリチル酸、エストラジオール、グリチルリチン酸、塩化ベンザ
ルコニウム、フェノール、カンフル等；麻薬および覚醒剤類例えば、塩酸エチルモルヒネ、
塩酸オキシコドン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、塩酸メタンフェタミン、d 1-塩酸メチ
ルエフェドリン、塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、酒石酸レバロルファン等；局所殺
10 菌剤例えば、ポビドンヨード、ヨードホルム等；酵素製剤例えば、塩化リゾチーム、ストレ
プトキナーゼ、ストレプトドルナーゼトリプシン、デオキシリボヌクレアーゼ等；生薬類例
えば、シコンエキス、ロートエキス等；大腸菌死菌、エピジヒドロコレステリン、トリベノ
シド等の痔用薬；止血剤例えば、トロンビン、酸化セルロース、アルギン酸ナトリウムなど
が挙げられる。

- 15 以下、実施例及び試験例をあげて、本発明を更に詳しく説明する。

[実施例]

(実施例 1) 外用軟膏剤

処方：メトロニダゾール(2g)、Tween 80(1g)、プロピレングリコール(28g)、白色ワセリン(69g)

- 20 製造方法：白色ワセリンに加温攪拌しながらTween 80、プロピレングリコール及びメトロニ
ダゾールの混合物を添加した。これを連続攪拌しながら加温分散させた。次に攪拌しながら
ゆっくりと約25°Cの温度に冷却させ適当な容器に採取した。

(実施例 2) 外用軟膏剤

- 25 処方：メトロニダゾール(2g)、プロピレングリコール(5g)、モノステアリン酸ポリオキシエ
チレングリコール(4g)、流動パラフィン(10g)、白色ワセリン(60g)、蒸留水(全量が100gと
なる量)

製造方法：蒸留水、プロピレングリコール及びメトロニダゾールを攪拌しながら加温分散さ
せ約70°Cの温度に調整し、これにモノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、流動パ

ラフィン及び白色ワセリンを約70°Cに融解調整したものをゆっくり添加した。これを連続的に攪拌しながらゆっくりと約25°Cの温度に冷却させ、適當な容器に採取した。

(実施例3) 外用クリーム剤

処方：メトロニダゾール(2g)、ステアリン酸(5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.) (0.5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (0.5g)、セタノール(5g)、オクタン酸セチル(5g)、流動パラフィン(5g)、ミツロウ(1g)、グリセリン(5g)、1, 3-ブチレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(5g)、塩酸(2.7g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.)、ステアリン酸、セタノール、オクタン酸セチル、流動パラフィン及びミツロウを約70～75°Cの温度に融解した溶液を攪拌しながら、蒸留水、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール及びトリエタノールアミンを溶解した溶液を約70°Cの温度に保ちゆっくり添加した。次いで蒸留水、メトロニダゾール及び塩酸の溶解した溶液を約70°Cに加温しゆっくり添加した。生じた乳化液を連続攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例4) 外用クリーム剤

処方：メトロニダゾール(1.8g)、ステアリン酸(2g)、モノステアリン酸グリコール(12g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.) (1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (1g)、セタノール(2g)、流動パラフィン(5g)、オクタン酸セチル(5g)、パラオキシ安息香酸エチル(0.3g)、シリコン(1g)、ミツロウ(1.5g)、1, 3-ブチレングリコール(7g)、グリセリン(5g)、水酸化ナトリウム(適量)、塩酸(適量)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水、1, 3-ブチレングリコール及びグリセリンの溶解物に、メトロニダゾールを添加し、塩酸をメトロニダゾールが完全に融解するまで添加した。この液を約70°Cに加温し、水酸化ナトリウムでpH6.9にした。これを油相であるステアリン酸、モノステアリン酸グリコール、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、セタノール、流動パラフィン、オクタン酸セチル、シリコン、パラオキシ安息香酸エチル及びミツ

- 75 -

ロウを約70～75℃の温度に調整・融解した液に攪拌しながらゆっくり添加した。生じた乳化液を連続攪拌しながら約25℃の温度に冷却し、生じたクリームを適当な容器に採取した。

(実施例5) 外用クリーム剤

処方：メトロニダゾール(1.8g)、n-オクタデシルアルコール(5g)、ステアリン酸(5g)、トリエタノールアミン(5g)、流動パラフィン(10g)、エデト酸二ナトリウム(0.25g)、グリセリン(10g)、チモール(0.25g)、塩酸(適量)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：n-オクタデシルアルコール、ステアリン酸及び流動パラフィンの混合物を攪拌しながら加温融解し約70℃の温度に保ち、次にメトロニダゾールを添加し、蒸留水、グリセリン及びトリエタノールアミンの溶解混合物を約70℃の温度に保ち攪拌しながらゆっくり添加した。次いでエデト酸二ナトリウム及びチモールを添加した。生じた乳化物を塩酸でpH6.8に調整した後、連続的に攪拌しながら約25℃の温度まで冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例6) 外用ローション剤

処方：メトロニダゾール(2g)、ステアリン酸(4g)、セタノール(1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (1g)、トリエタノールアミン(0.2g)、グリセリン(5g)、イソプロパノール(10g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：セタノール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、ステアリン酸及びメトロニダゾールを攪拌しながら加温融解し、トリエタノールアミン、蒸留水及びグリセリンの混合融解物を添加した。次に40℃の温度に冷却し、イソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約25℃の温度まで急冷した。冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例7) 外用ローション剤

処方：メトロニダゾール(1.8g)、n-オクタデシルアルコール(1g)、セタノール(1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.) (1g)、1, 3-ブチレングリコール(10g)、Tween 80(1g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(1g)、イソプロパノール(10g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：1, 3-ブチレングリコール及び蒸留水の溶解混合物を約70℃の温度に調整し、連続的に攪拌しながら、これにn-オクタデシルアルコール、セタノール及びポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.)の加温融解物を約70℃に調整した物をゆっくり添加した。次いで攪拌しながらメトロニダゾール、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び

Tween 80を加温混合した物を添加させた。約40°Cの温度に冷却後、イソプロパノールをゆっくり添加し、攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例8) 含水性貼付剤

处方：メトロニダゾール(2g)、カオリン(5g)、流動パラフィン(10g)、グリセリン(15g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(5g)、クロタミトン(1.5g)、酸化亜鉛(2g)、Tween 80(1g)、ゼラチン(5g)、ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びゼラチンを加温融解し、これを酸化亜鉛、ポリアクリル酸ナトリウム及び流動パラフィンを攪拌、分散させたものに攪拌しながら添加した。これに攪拌しながらカオリンを添加する。次いで、メトロニダゾール、クロタミトン、グリセリン及びTween 80を攪拌、加温混合し、約60°Cの温度に調整したものを攪拌加温しながら添加した。この得られた膏体を不織布に1m²当たり1000gで展延し、10cm×14cmの大きさに裁断した(膏体14gあたりメトロニダゾールを280mg含有)。

(実施例9) 含水性貼付剤

处方：メトロニダゾール(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(0.5g)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(0.5g)、ヒマシ油(1g)、クロタミトン(1g)、ゼラチン(1g)、カオリン(12g)、メタリン酸ナトリウム(0.15g)、1, 3-ブチレングリコール(5g)、アクリル酸デンプン300(1g)、ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー(3g)、D-ソルビトール液(70%) (50g)、酒石酸(1.5g)、酸化チタン(1g)、水酸化アルミナマグネシウム(0.25g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水及びD-ソルビトール液適量を混合融解し、連続的に攪拌しながら酸化チタンを添加し、次いでカオリン及びD-ソルビトール液適量を添加した。これにメタリン酸ナトリウム及び蒸留水の溶解物を添加し、次いでゼラチン及び蒸留水の溶解物を添加し、更にメタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマーを添加した。これにポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸デンプン300、水酸化アルミナマグネシウム、1, 3-ブチレングリコール及びヒマシ油の混合溶解物とモノオレイン酸ソルビタン及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンを添加し、メトロニダゾール、クロタミトン及びジブチルヒドロキシトルエンの加温混合物を添加した。最後に残ったD-ソルビトール液と酒石酸の60°Cの温度

に調整した混合物を攪拌しながら添加した。この得られた膏体を不織布に1m²当たり1000gで展延し、10cm×14cmの大きさに裁断した（膏体14gあたりメトロニダゾールを280mg含有）。

（実施例10）水を含まない貼付剤（プラスター剤）

- 5 処方：メトロニダゾール(2g)、流動パラフィン(8g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、クロタミトン(1g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(2g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (1.8g)、メタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー(5g)、ミリスチルアルコール(8g)、天然ゴム(20g)、合成ゴムSBR(37g)、ポリブテン(15g)
- 10 製造方法：メトロニダゾール、ジブチルヒドロキシトルエン及びクロタミトンを攪拌しながら加温混合させ、次いでモノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)及びミリスチルアルコールを加えて加温混合した。これを天然ゴムラテックス、メタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー、SBR合成ラテックスの加温融解した混合物に連続的に攪拌しながら添加した。また、これに流動パラフィン及びポリブテンを連続的に攪拌しながら添加した。この得られた膏体を不織布または織布に1m²当たり100gで展延し、乾燥後、10cm×14cmの大きさに裁断した（膏体1.4gあたりメトロニダゾールを28mg含有）。

（実施例11）外用軟膏剤

- 処方：チニダゾール(2g)、プロピレングリコール(28g)、オクタン酸セチル(5g)、白色ワセリン(6.5g)
- 20 製造方法：白色ワセリンに加温、攪拌しながらプロピレングリコールを添加させ、これにチニダゾール及びオクタン酸セチルを混合した物を添加し、連続攪拌しながら加温し分散させた。次いで、ゆっくりと約25°Cの温度に冷却させたのち、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得た。

25 （実施例12）外用軟膏剤

- 処方：チニダゾール(2g)、プロピレングリコール(10g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(5g)、流動パラフィン(20g)、白色ワセリン(60g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水及びプロピレングリコールの70℃の温度に混合調整したものを攪拌し、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、チニダゾール、流動パラフィン及び白色ワセリンを70℃の温度に混合調整したものを添加した。連続的に攪拌しながらゆっくりと約25℃の温度に冷却させた後、適当な容器に入れ、外用軟膏剤を得た。

5 (実施例1 3) 外用クリーム剤

処方：チニダゾール(1.8g)、ステアリン酸(5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.) (0.5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (0.5g)、セタノール(5g)、オクタン酸セチル(5g)、流動パラフィン(5g)、ミツロウ(1g)、グリセリン(5g)、1, 3-ブチレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(5g)、塩酸(2.7g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：油相であるステアリン酸、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、セタノール、オクタン酸セチル、流動パラフィン及びミツロウを、約70～75℃の温度に融解・攪拌した。この混合物中に、蒸留水、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール及びトリエタノールアミンの溶解した溶液を約70℃の温度に保ちゆっくり添加した。次いで蒸留水、チニダゾール及び塩酸の溶解した溶液を約70℃の温度に加温しゆっくり添加した。生じた乳化液を連続攪拌しながら約25℃の温度に冷却した後、適当な容器に採取し、クリーム剤を得た。

(実施例1 4) 外用クリーム剤

処方：チニダゾール(1.8g)、ステアリン酸(3g)、モノステアリン酸グリコール(4g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.) (0.5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (0.5g)、セタノール(5g)、流動パラフィン(10g)、オクタン酸セチル(5g)、パラオキシ安息香酸エチル(0.3g)、シリコン(1g)、ミツロウ(1.5g)、1, 3-ブチレングリコール(7g)、グリセリン(5g)、水酸化ナトリウム(適量)、塩酸(適量)、蒸留水(全量が100gとなる量)

25 製造方法：蒸留水、1, 3-ブチレングリコール及びグリセリンの溶解物に、チニダゾールを添加し、更に塩酸をチニダゾールが完全に溶解するまで添加した。この液を約70℃の温度に加温し、水酸化ナトリウムでpH6.9にする。これをステアリン酸、モノステアリン酸グリコール、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステア

- 79 -

リルエーテル(12E.O.)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、セタノール、流動パラフィン、オクタン酸セチル、パラオキシ安息香酸エチル、シリコン及びミツロウを約70～75°Cの温度に調整・融解した液に攪拌しながらゆっくり添加した。生じた乳化液を連続攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した後、適当な容器に採取し、クリーム剤を得た。

5 (実施例15) 外用クリーム剤

処方：チニダゾール(2g)、n-オクタデシルアルコール(5g)、ステアリン酸(5g)、トリエタノールアミン(5g)、流動パラフィン(8g)、エデト酸二ナトリウム(0.2g)、グリセリン(10g)、チモール(0.2g)、塩酸(適量)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：n-オクタデシルアルコール、ステアリン酸及び流動パラフィンの混合物を攪拌しながら加温融解し約70°Cの温度に調整した後、チニダゾールを添加し、これに蒸留水、グリセリン及びトリエタノールアミンの溶解物を約70°Cの温度に調整したものを持続しながらゆっくり添加した。塩酸でpH6.8に調整した後、連続的に攪拌しながらエデト酸二ナトリウム、チモールを添加し、約25°Cの温度まで冷却したのち、適当な容器に採取し、外用クリーム剤を得た。

15 (実施例16) 外用ローション剤

処方：チニダゾール(2g)、ステアリン酸(3g)、セタノール(1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)(0.5g)、トリエタノールアミン(0.2g)、グリセリン(5g)、イソプロパノール(10g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：セタノール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)、ステアリン酸及びチニダゾールを攪拌しながら加温融解し、更にトリエタノールアミン、蒸留水及びグリセリンの混合融解物を添加した。次に40°Cの温度に冷却したのちイソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約25°Cの温度まで急冷する。冷却後適当な容器に採取し、外用ローション剤を得た。

(実施例17) 外用ローション剤

25 処方：チニダゾール(1.8g)、イソプロパノール(10g)、n-オクタデシルアルコール(10g)、セタノール(5g)、Tween 80(2g)、1, 3-ブチレングリコール(10g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(3g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：n-オクタデシルアルコール及びセタノールを加温融解し、これを蒸留水、カル

ボキシメチルセルロースナトリウム、Tween 80、1, 3-ブチレングリコール及びチニダゾールの加温混合物にゆっくり添加させた。次いで約40°Cの温度に冷却し、イソプロパノールを添加し、連続的に攪拌しながら約25°Cに冷却した。適當な容器に採取し外用ローション剤を得た。

5 (実施例18) 含水性貼付剤

処方：チニダゾール(2g)、カオリン(5g)、流動パラフィン(10g)、グリセリン(15g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(5g)、クロタミトン(1.5g)、酸化亜鉛(2g)、Tween 80(2g)、ゼラチン(5g)、ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水に、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びゼラチンの加温融解したもの10を添加した後、カオリンを加え分散し、これを酸化亜鉛、ポリアクリル酸ナトリウム及び流動パラフィンを攪拌、分散させたものに攪拌しながら添加した。また、更にこれにチニダゾール、クロタミトン、グリセリン及びTween 80を攪拌、加温し、約60°Cの温度に調整したもの15を攪拌加温しながら添加した。この得られた膏体を不織布に 1 m² 当たり 1000gで展延し、10cm×14cmの大きさ（膏体14gあたりチニダゾールを280mgを含有する）に裁断し、貼付剤を得た。

(実施例19) 含水性貼付剤

処方：チニダゾール(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(0.5g)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(0.5g)、ヒマシ油(1g)、クロタミトン(1g)、ゼラチン(1g)、カオリン(12g)、メタリン酸ナトリウム(0.15g)、1, 3-ブチレングリコール(5g)、アクリル酸デンプン20(2g)、ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー(4g)、D-ソルビトール液(70%) (50g)、酒石酸(1.7g)、酸化チタン(1g)、水酸化アルミニナマグネシウム(0.25g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：蒸留水及びD-ソルビトール液適量を混合融解し、酸化チタンを添加し、次いでカオリン及びD-ソルビトール液適量を攪拌しながら添加した。これにゼラチン、次いでメタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマーを添加し、更にこれに、ポリアクリル酸ナトリウム、アクリル酸デンプン300、水酸化アルミニナマグネシウム、1, 3-ブチレングリコール及びヒマシ油の混合溶解物とチニダゾール、クロタミトン及びジブチルヒドロキシトルエンの加温分散物並びにモノオレイン酸ソルビタン及びモノオレイン酸ポリオキシエチレン25

ソルビタンの混合物を攪拌混合したものを攪拌しながら添加した。次いで、メタリン酸ナトリウムを蒸留水少量に溶解したものを加え、最後に残りのD-ソルビトール液と酒石酸の約60°Cの温度に調整した混合物を攪拌しながら添加した。この得られた膏体を不織布に1m²あたり1000gで展延し、10cm×14cmの大きさ（膏体14gあたりチニダゾール280mgを含有する）に裁断し、貼付剤を得た。

5 (実施例20) 水を含まない貼付剤（プラスター剤）

処方：チニダゾール(2g)、流動パラフィン(8g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、クロタミトン(1g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(2g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (1.8g)、メタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー(5g)、ミリスチルアルコール(8g)、天然ゴムラテックス（固形物として）(20g)、合成ゴムSBRラテックス（固形物として）(37g)、ポリブデン(15g)

10 製造方法：チニダゾール、ジブチルヒドロキシトルエン及びクロタミトンを攪拌しながら加温分散させ、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) 及びミリスチルアルコールを加えて加温混合した。これをメタアクリル酸・アクリル酸n-コポリマー、天然ゴムラテックス及びSBR合成ラテックスの加温融解した混合物に連続的に攪拌しながら添加した。また、更にこれに流動パラフィン及びポリブデンを連続的に攪拌しながら添加する。この得られた膏体を不織布または織布に1m²あたり100gで展延し、乾燥後、10cm×14cmの大きさ（膏体1.4gあたりチニダゾールを28mgを含有する）に裁断し、プラスター剤を得た。

15 20 (実施例21) 外用クリーム剤

処方：メトロニダゾール(2g)、クロトリマゾール(0.1g)、プロピオン酸クロベタール(0.005g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法：モノステアリン酸グリコール、セタノール、流動パラフィン及び白色ワセリンを約85°Cに加温しながら攪拌し、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及び精製水を約85°Cに加温しながら攪拌したものを加え、攪拌しながらメトロニダゾール、クロトリマゾール及びプロピオン酸クロベタールを加えた。連続して攪拌しながら約25°Cに冷却し、

生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例 2 2) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2g)、リドカイン (0.05 g)、吉草酸酢酸プレドニゾロン (0.05 g) ; (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン (9 g)、

5 白色ワセリン (3.5 g) ; (c) プロピレングリコール (6.5 g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b) を約85°Cに加温しながら攪拌し、(c) を約85°Cに加温しながら攪拌したものをお加え、攪拌しながら(a) を加えた。連続して攪拌しながら約25°Cに冷却し、生じたクリームを適當な容器に採取した。

10 (実施例 2 3) 外用クリーム剤

处方：チニダゾール(2g)、クロトリマゾール(0.1g)、プロピオン酸クロベタール (0.002 g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン (9 g)、白色ワセリン (3.5 g)、プロピレングリコール (6.5 g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：モノステアリン酸グリコール、セタノール、流動パラフィン及び白色ワセリンを約85°Cに加温しながら攪拌し、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及び精製水を約85°Cに加温しながら攪拌したものをお加え、攪拌しながらチニダゾール、クロトリマゾール及びプロピオン酸クロベタールを加えた。連続して攪拌しながら約25°Cに冷却し、生じたクリームを適當な容器に採取した。

20 (実施例 2 4) 外用クリーム剤

处方：チニダゾール(2g)、クロラムフェニコール (0.001 g)、酢酸ヒドロコルチゾン (0.01 g)、モノステアリン酸グリコール (8 g)、セタノール(7g)、流動パラフィン (10 g)、白色ワセリン (3.5 g)、プロピレングリコール (6.5 g)、ラウリル硫酸ナトリウム(0.8 g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法：モノステアリン酸グリコール、セタノール、流動パラフィン及び白色ワセリンを約85°Cに加温しながら攪拌し、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及び精製水を約85°Cに加温しながら攪拌したものをお加え、攪拌しながらチニダゾール、クロラムフェニコール及び酢酸ヒドロコルチゾンを加えた。連続して攪拌しながら約25°Cに冷却し、生じた

クリームを適當な容器に採取した。

(実施例25) ジェル剤

处方：(a) チニダゾール(3g)、塩酸ジフェンヒドラミン(0.2g)、ベタメサゾン(0.01g)、
塩化カルプロニウム(0.2g)；(b) ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル(1g)；(c)
5 ポリエチレングリコール1500(6g)、ポリオキシエチレングリコール400(2g)、EDTA二ナトリウム(0.2g)；(d) ジプロピレングリコール(8g)；(e) 水相；水酸化カリウム(0.1g)；(f) カルボキシビニルポリマー(0.5g)、メチルセルロース(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量)

10 製造方法：(f)を均一に溶解させた後、(c)を添加し、(a)を加え加温し、溶解、分散させた。次いで(d)に(b)を加え約60°Cの温度に加温融解したものを添加した。これを攪拌しながら(e)を加え中和させ、約25°Cの温度に冷却する。生じたジェル剤を適當な容器に採取した。

(実施例26) 外用クリーム剤

15 处方：メトロニダゾール(2g)、モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、プロピルパラベン(0.05g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、メチルパラベン(0.05g)
、尿素(2g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：モノステアリン酸グリコール、セタノール、流動パラフィンプロピルパラベン及び白色ワセリンを約85°Cに加温しながら攪拌し、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、メチルパラベン、尿素及び精製水を約85°Cに加温しながら攪拌したものを加え、攪拌しながらメトロニダゾールを加えた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

(実施例27) シャンプー剤

25 处方：メトロニダゾール(2g)、モノラウリン酸ポリグリセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(7g)、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン(2.5g)
、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド(4g)、ポリエチレングリコール(5g)、1,3ブチレン
グリコール(3g)、クエン酸(適量)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：メトロニダゾールをポリエチレングリコールと精製水適量の混合物に添加、加温

して融解させる。別の容器にモノラウリル酸ポリグリセリン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、ラウリルジメチル酢酸ベタイン、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール及び精製水適量を秤量し、攪拌しながら約70°Cに加温し、メトロニダゾール、ポリエチレングリコール及び精製水の混合物に
5 加え、クエン酸でpHを約6.5に調製する。攪拌しながら約25°Cの温度になるまで冷却する。

(実施例28) ジェル剤

处方：メトロニダゾール(1g)、ポリエチレングリコール(8g)、カルボキシビニルポリマー(0.5g)、メチセルロース(0.2g)、プロピレングリコール(5g)、グリセリン(2g)、ポリオキシエチレンオレイルセチルエーテル(1g)、イソプロパノール(5g)、水酸化ナトリウム(適量)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：精製水にポリエチレングリコールを加え融解し、メトロニダゾールを加え加温溶解させる。これを約50°Cに冷却し、攪拌しながらプロピレングリコール及びグリセリンにポリオキシエチレンセチルエーテルを加え約50°Cに加温したものを添加する。更に連続的に攪拌しながら水酸化ナトリウムを加え、pHを約6.8となるように調製する。約40°Cに冷却した後イソプロパノールを加え、約25°Cに冷却後適当な容器に採取した。

(実施例29) 軟膏剤

处方：(a) メトロニダゾール(2g)、クロタミトン(2g)；(b) ステアリン酸(2g)、モノステアリングリコール(12g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(12E.O.)1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.)1g)、セタノール(2g)、流動パラフィン(8g)；(c) 1,3-ブチレングリコール(7g)、グリセリン(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約75°Cに溶解調整した。これに、(c)を約75°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

25 (実施例30) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2g)、リドカイン(0.05g)、吉草酸酢酸プレドニゾロン(0.005g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精

製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

5 (実施例3 1) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2.5g)、ケトコナゾール(0.1g)；(b) ステアリン酸(5g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1g)、チモール(0.2g)；(c) Tween60(0.5g)、プロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.4g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

10 製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例3 2) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(3g)、ピペミド酸三水和物(0.1g)、プレドニゾロン(0.001g)；(b) モノステアリン酸グリコール(5g)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、セタノール(6g)、白色ワセリン(5g)、流動パラフィン(5g)、トリ(カプリル酸カプロン酸)グリセリン(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；(c) プロピレングリコール(5g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例3 3) 外用軟膏剤

处方：(a) メトロニダゾール(2g)、クロタミトン(1g)、フルオロシノロンアセトニド(0.001g)；(b) 白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、Tween80(2g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；(c) パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものを

攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例34）外用軟膏剤

处方：（a）メトロニダゾール(2g)、塩酸ジフェンヒドラミン(0.2g)、リドカイン(0.1g)；

- 5 （b）ステアリルアルコール(7g)、セタノール(3g)、白色ワセリン(30g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、スパン80(1.5g)、流動パラフィン(5g)；（c）プロピレングリコール(5g)、Tween80(1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：（c）を約85°Cに溶解調整した。これに、（b）を約85°Cにしたもの攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な

- 10 容器に採取した。

（実施例35）外用軟膏剤

处方：（a）メトロニダゾール(2g)、硫酸ゲンタマイシン(0.005g)；（b）モノステアリン酸グリコール(15g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(5g)、ミツロウ(5g)、白色ワセリン(20g)

- 15 （c）蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：（c）を約85°Cに調整した。これに、（b）を約85°Cにしたもの攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例36）ローション剤

- 20 处方：（a）メトロニダゾール(2g)、吉草酸ベタメタゾン(0.005g)、ビホナゾール(0.05g)；（b）ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カブリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)、ポリエチレングリコール(5g)；（c）ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.7g)、精製水(60g)；（d）イソプロバノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

- 25 製造方法：（c）を約75°Cに溶解調整した。これに、（b）を約75°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に急冷後、（d）を添加し、攪拌しながら約25°Cに冷却する。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

(実施例3 7) 貼付剤

处方： (a) メトロニダゾール(3g)、クロタミトン(1g)、プレドニゾロン(0.05g)； (b) D-ソルビトール(70%) (30g)、精製水(9g)、カオリン(13g)、酸化チタン(1g)； (c) ゼラチン(1g)、精製水(4g)； (d) メタリン酸ナトリウム(0.1g)、精製水(1g)； (e) ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、アクリル酸デンプン300(1g)、プロピレングリコール(5g)、ヒマシ油(1g)、水酸化アルミニナマグネシウム(0.25g)、モノオレイン酸ソルビタン(0.5g)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(0.5g)； (f) D-ソルビトール(70%) (14g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)； (g) メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー(3g)； (h) D-ソルビトール(70%) (4.9g)、酒石酸(1.5g)

10 製造方法： (b) を約40℃に溶解調整した。これに、(d) を約60℃に溶解調整したものを持ち、攪拌しながら添加し、次いで(c)、更に(g) を添加した。これに(a)及び(e)を良く混合したものを添加し、次いで(f)を加え攪拌しながら(h)を少しづつ添加した。得られた膏体14gを10cm×14cmの不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

(実施例3 8) 貼付剤(プラスター剤)

15 处方： (a) メトロニダゾール(3g)、インドメタシン(1g)； (b) 流動パラフィン(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、ポリブテン(15g)、1,3ペンタジエン共重合樹脂(26g)； (c) モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(1.5g)、酸化亜鉛(3g)、酸化チタン(2g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、クロタミトン(1g)； (d) カオリン(6g)； (e) 天然ゴムラテックス(固形分として)(15g)、合成ゴムSBR(固形分として)(17g)； (f) グリセリン(0.25g)、精製水(1g)、ポリアクリル酸ナトリウム(0.05g)

20 製造方法： (b) を約110℃で混合融解し、約90℃に調整した。これに、(a)を添加し約70℃に調整後、(c)及び(d)を混合したものを添加した。更に攪拌しながら、(f)を添加し、約70℃で(e)を添加した。得られた膏体14gを10cm×14cmの不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

25 (実施例3 9) ジェル剤

处方： (a) メトロニダゾール(3g)、塩酸ジフェンヒドラミン(0.5g)、ベタメサゾン(0.01g)； (b) ポリオキシエチレンオレイルアルコールエーテル(1g)； (c) ポリエチレングリコール1500(6g)、ポリオキシエチレングリコール400(2g)、EDTA二ナトリウム(0.2g)； (d)

- 88 -

) ジプロピレングリコール(8g) ; (e) 水酸化カリウム(0.1g) ; (f) カルボキシビニルポリマー(0.5g)、メチルセルロース(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(f)を均一に溶解させた後(c)を添加し、次いで(a)を加え加温して溶解・分散させた。これに、(d)に(b)を加え約60°Cに混合融解したものを加えた。更に、攪拌しな

がら(e)を加えて中和し、約25°Cに冷却した。生じたジェルを適当な容器に採取した。

(実施例4 0) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(1g)、吉草酸酢酸プレドニゾロン(0.005g)；(b) モノステアリン酸グリコール(8g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(10g)、白色ワセリン(3.5g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)。

製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものを持続しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例4 1) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(2.5g)、塩酸アゼラスチン(0.02g)、酢酸プレドニゾロン(0.001)；(b) モノステアリン酸グリコール(5g)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.15g)；(c) プロピレングリコール(7g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.15g)、蒸留水(全量が100gとなる量)。

製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものを持続しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例4 2) クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(2.0g)、トルナフタート(0.05g)、(b) ステアリン酸(5g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1.2g)、チモール(0.2g)；(c) ツィーン60(0.7g)、プロピレングリコール(6g)、トリエタノールアミン(0.4g)、精製水(全量が100gとなる量)。

製造方法：（b）を約85°Cに溶解調整した。これに、（c）を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例4 3）クリーム剤

5 処方：（a）チニダゾール(2.0g)、アシクロビル(0.2g)；（b）ステアリン酸(5g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1.2g)、チモール(0.2g)；（c）ツイーン60(0.7g)、プロピレングリコール(6g)、トリエタノールアミン(0.4g)、精製水(全量が100gとなる量)。

10 製造方法：（b）を約85°Cに溶解調整した。これに、（c）を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例4 4）外用軟膏剤

15 処方：（a）チニダゾール(2g)、ジクロフェナクナトリウム(0.05g)、クロタミトン(1g)、フルオシノロニアセトニド(0.001g)；（b）白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、ツイーン80(2g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；（c）パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、蒸留水(全量が100gになる量)。

20 製造方法：（b）を約85°Cに溶解調整した。これに、（c）を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例4 5）外用軟膏剤

25 処方：（a）チニダゾール(2g)、幼牛血液抽出物(1g)、塩酸ジフェンヒドラミン(0.2g)、リドカイン(0.1g)；（b）ステアリルアルコール(7g)、セタノール(3g)、白色ワセリン(30g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、スパン80(1.5g)、流動パラフィン(5g)；（c）プロピレングリコール(5g)、Tween80(1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)。

製造方法：（c）を約85°Cに溶解調整した。これに、（b）を約85°Cにしたものをお攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

- 90 -

(実施例4 6) 外用軟膏剤

- 处方： (a) チニダゾール(2g)、硫酸ゲンタマイシン(0.005g)； (b) モノステアリン酸グリコール(15g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(5g)、ミツロウ(5g)、白色ワセリン(20g)； (c) 蒸留水(全量が100gとなる量)。

製造方法： (c) を約85°Cに調整した。これに、(b) を約85°Cにしたもの攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例4 7) ローション剤

- 处方： (a) チニダゾール(2g)、ノフロキサシン(0.005g)、クロトリマゾール(0.05g)； (b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)、ポリエチレングリコール(5g)； (c) ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.7g)、精製水(60g)； (d) イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)。

製造方法： (c) を約70°Cに溶解調整した。これに、(b) を約70°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に急冷後、(d) を添加し、攪拌しながら約25°Cに冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

(実施例4 8) 貼付剤

- 处方： (a) チニダゾール(3g)、クロタミトン(1g)、プレドニゾロン(0.05g)； (b) D-ソルビトール(70%) (30g)、精製水(9g)、カオリン(13g)、酸化チタン(1g)； (c) ゼラチン(1g)、精製水(4g)； (d) メタリン酸ナトリウム(0.1g)、精製水(1g)； (e) ポリアクリル酸ナトリウム(5g)、アクリル酸デンプン300(1g)、プロピレングリコール(5g)、ヒマシ油(1g)、水酸化アルミニナマグネシウム(0.25g)、モノオレイン酸ソルビタン(0.5g)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(0.5g)； (f) D-ソルビトール(70%) (14g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)； (g) メタアクリル酸・アクリル酸n-ブチルコポリマー(3g)； (h) D-ソルビトール(70%) (4.9g)、酒石酸(1.5g)。

製造方法： (b) を約40°Cの温度に調整し攪拌しながら (d) を約60°Cの温度に調整した

- 91 -

ものを添加した。次いで、(c)を添加し、攪拌しながら(g)を添加した。これに(a)及び(e)を良く混合したものを添加し、(f)を加え、攪拌しながら(h)を添加する。生じた膏体のうち14gを量り、10cm×14cm不織布に均一に塗布し貼付剤を得た。

(実施例49) 貼付剤(プラスター剤)

5 処方：(a) チニダゾール(3g)、インドメタシン(1g)；(b) 流動パラフィン(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、ポリブデン(15g)、1, 3ペントジエン共重合樹脂(26g)；(c) モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(1.5g)、酸化亜鉛(3g)、酸化チタン(2g)、ジブチルヒドロキシトルエン(0.2g)、クロタミトン(1g)；(d) カオリン(6g)；(e) 天然ゴムラテックス(固形分として)(15g)、合成ゴムSBR(固形分として)(17g)；(f) グリセリン(0.25g)、精製水(1g)、ポリアクリル酸ナトリウム(0.05g)。

製造方法：(b)を約110°Cの温度で混合融解した後約90°Cに調整し、(a)を添加し、約70°Cの温度に調整した。これに(c)及び(d)を混合したものを添加した。更に(f)を添加し、約70°Cの温度で(e)を添加した。生じた膏体を不織布または織布等に1m²当たり100gで展延し、10cm×14cmの大きさに切断した。

15 (実施例50) 外用クリーム剤

処方：(a) チニダゾール(1g)、フルオロウラシル(0.02g)、吉草酸酢酸ブレドニゾロン(0.005g)；(b) モノステアリン酸グリコール(8g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(10g)、白色ワセリン(3.5g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)。

20 製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例51) 外用クリーム剤

処方：メトロニダゾール(2g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：モノステアリン酸グリコール、セタノール、流動パラフィン及び白色ワセリンを約85°Cに加温しながら攪拌し、プロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及び精製水

- 92 -

を約85°Cに加温しながら攪拌したものを加え、攪拌しながらメトロニダゾールを加えた。生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例5 2) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(0.5g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)

5 、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを持続して添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

10 (実施例5 3) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(0.5g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：(b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを持続して添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

(実施例5 4) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(1.5g)、ケトコナゾール(0.1g)；(b) モノステアリン酸グリコール(5g)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、ステアリン酸(0.5g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.15g)；(c) プロピレングリコール(7g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.15g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：(b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを持続して添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

(実施例5 5) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(1.5g)、ケトコナゾール(0.1g)；(b) モノステアリン酸グリコール(5g)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、ステアリン酸(0.5g)、セタノール(5g)、

- 93 -

白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.15g); (c) プロピレングリコール(7g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.15g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

5 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例5 6) 外用クリーム剤

处方: (a) メトロニダゾール(3g)、ノルフロキサシン(0.2g); (b) ステアリン酸(5g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1.2g)、チモール(0.2g); (c) Tween60(0.7g)、プロピレングリコール(6g)、トリエタノールアミン(0.4g)、精製水(全量が100gとなる量)

10 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

15 (実施例5 7) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(3g)、ノルフロキサシン(0.2g); (b) ステアリン酸(5g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1.2g)、チモール(0.2g); (c) Tween60(0.7g)、プロピレングリコール(6g)、トリエタノールアミン(0.4g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例5 8) 外用軟膏剤

处方: (a) メトロニダゾール(2g)、ジクロフェナカナトリウム(0.1g); (b) 白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、Tween80(2g)、クロタミトン(3g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g); (c) パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

25 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものをお攪拌し

ながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例5 9) 外用軟膏剤

処方：(a) チニダゾール(2g)、ジクロフェナクナトリウム(0.1g)；(b) 白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、Tween80(2g)、クロタミトン(3g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；(c) パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約85°Cに溶解調整した。これに、(c)を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 0) 外用クリーム剤

処方：(a) メトロニダゾール(10g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(1g)、セタノール(5g)、ミツロウ(1g)、流動パラフィン(3g)；(c) ポリエチレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：(c)を約85°Cに溶解調整した。これに、(b)を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 1) 外用クリーム剤

処方：(a) チニダゾール(10g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(1g)、セタノール(5g)、ミツロウ(1g)、流動パラフィン(3g)；(c) ポリエチレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：(c)を約85°Cに溶解調整した。これに、(b)を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 2) ローション剤

处方：(a) メトロニダゾール(5g)；(b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)、ポリエチレングリコール(5g)；(c) ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.7g)、精製水(60g)；(d) イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

5 製造方法：(c)を約70°Cに溶解調整した。これに、(b)を約70°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に冷却後、(d)を加え攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

10 (実施例6 3) ローション剤

处方：(a) メトロニダゾール(5g)、トラニラスト(0.4g)；(b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)、ポリエチレングリコール(5g)；(c) ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.7g)、精製水(60g)；(d) イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：(c)を約70°Cに溶解調整した。これに、(b)を約70°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に冷却後、(d)を加え攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

20 (実施例6 4) ローション剤

处方：(a) チニダゾール(3g)、クロトリマゾール(0.1g)、酢酸プレドニゾロン(0.005g)；(b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)、ポリエチレングリコール(5g)；(c) ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.7g)、精製水(60g)；(d) イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法：(c)を約70°Cに溶解調整した。これに、(b)を約70°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に冷却後、(d)を加え攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

た。

(実施例6 5) 外用クリーム剤

処方 : (a) メトロニダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g); (c) 尿素(2g)、プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

5 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 6) 外用クリーム剤

10 処方 : (a) チニダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g); (c) 尿素(2g)、プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 7) 外用クリーム剤

処方 : (a) メトロニダゾール(10g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(2.5g); (c) 尿素(2g)、ポリエチレングリコール(7g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例6 8) 外用クリーム剤

処方 : (a) チニダゾール(10g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(2.5g); (c) 尿素(2g)、ポリエチレングリコール(7g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当

な容器に採取した。

(実施例 6 9) 外用軟膏剤

处方：(a) メトロニダゾール(3g)；(b) 白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；(c) パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、Tween80(2g)、ポリエチレングリコール(5g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

10 (実施例 7 0) 外用軟膏剤

处方：(a) チニダゾール(3g)；(b) 白色ワセリン(45g)、セタノール(20g)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(5g)、流動パラフィン(5g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.1g)；(c) パラオキシ安息香酸メチル(0.1g)、Tween80(2g)、ポリエチレングリコール(5g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：(b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例 7 1) ローション剤

处方：(a) メトロニダゾール(3g)；(b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g)；(c) ポリエチレングリコール(5g)、ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.2g)、精製水(60g)；(d) イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：(c) を約70°Cに溶解調整した。これに、(b) を約70°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に冷却後、(d) を加え攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

(実施例 7 2) ローション剤

处方：(a) チニダゾール(3g)；(b) ステアリン酸(2g)、セタノール(1.5g)、白色ワセリン(4g)

、スクワラン(5g)、トリ(カプリル酸・カプロン酸)グリセリン(2g)、モノオレイン酸ソルビタン(2g); (c)ポリエチレングリコール(5g)、ジプロピレングリコール(5g)、トリエタノールアミン(0.2g)、精製水(60g); (d)イソプロパノール(10g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (c)を約70°Cに溶解調整した。これに、(b)を約70°Cに溶解調整したものを攪拌し

- 5 ながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約40°Cの温度に冷却後、(d)を加え攪拌しながら約25°Cの温度に冷却した。生じたローション剤を適当な気密容器に採取した。

(実施例73) 外用クリーム剤

処方: (a)メトロニダゾール(2g)、トラニラスト(0.1g); (b)モノステアリン酸グリコール(5g)

- 10)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、ステアリン酸(0.5g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.15g); (c)プロピレングリコール(7g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.15g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75°Cに溶解調整した。これに、(c)を約75°Cに溶解調整したものを攪拌し

- 15 ながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

(実施例74) 外用クリーム剤

処方: (a)チニダゾール(2g)、トラニラスト(0.1g); (b)モノステアリン酸グリコール(5g)、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル(2g)、ステアリン酸(0.5g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(5g)、ミリスチン酸イソプロピル(5g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(3g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.15g); (c)プロピレングリコール(7g)、パラオキシ安息香酸メチル(0.15g)、蒸留水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75°Cに溶解調整した。これに、(c)を約75°Cに溶解調整したものを攪拌し

ながら添加し、次いで(a)を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當

- 25 な容器に採取した。

(実施例75) 外用クリーム剤

処方: (a)メトロニダゾール(1.5g); (b)ステアリン酸(5g)、セタノール(5g)、ポリオキシエチレンステアリルエーテル(3g); (c)グリセリン(6g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、トリエ

- 99 -

タノールアミン(0.3g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

5 (実施例7 6) 外用クリーム剤

処方: (a) メトロニダゾール(3.0g); (b) ステアリン酸(5g)、セタノール(5g)、ポリオキシエチレンステアリルエーテル(3g); (c) グリセリン(6g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、トリエタノールアミン(0.3g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例7 7) 外用クリーム剤

処方: (a) チニダゾール(1.5); (b) ステアリン酸(5g)、セタノール(5g)、ポリオキシエチレンステアリルエーテル(3g); (c) グリセリン(6g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、トリエタノールアミン(0.3g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例7 8) 外用クリーム剤

20 処方: (a) チニダゾール(3.0g); (b) ステアリン酸(5g)、セタノール(5g)、ポリオキシエチレンステアリルエーテル(3g); (c) グリセリン(6g)、1,3-ブチレングリコール(4g)、トリエタノールアミン(0.3g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例7 9) 外用クリーム剤

処方: (a) メトロニダゾール(1.0g); (b) ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(8g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(8g); (c) プロピレングリコール(6g)、グ

- 100 -

リセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

5 製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例8 0) 外用クリーム剤

10 処方: (a)メトロニダゾール(2.5g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(8g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(8g); (c)プロピレングリコール(6g)、グリセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例8 1) 外用クリーム剤

20 処方: (a)チニダゾール(1.0g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(8g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(8g); (c)プロピレングリコール(6g)、グリセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例8 2) 外用クリーム剤

処方: (a)チニダゾール(2.5g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(8g)、ステアリルアルコール(5g)、流動パラフィン(8g); (c)プロピレングリコール(6g)、グリセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

30 製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°C

の温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 8 3) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(1.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

10 (実施例 8 4) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(1.8g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 8 5) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(1.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 8 6) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(2.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g)；(c) プロピレングリコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

- 102 -

リコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法:精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°C

5 の温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例87) 外用クリーム剤

处方:(a)チニダゾール(1.0g);(b)モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g);(c)プロピレン

10 リコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法:精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例88) 外用クリーム剤

15 处方:(a)メトロニダゾール(2.0g);(b)モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g);(c)プロピレン

10 リコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法:精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を

20 約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例89) 外用クリーム剤

处方:(a)メトロニダゾール(1.8g);(b)モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g);(c)プロピレ

25 ンリコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法:精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°C

の温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例9 0) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(1.5g)；(b) モノステアリン酸グリコール(10.4g)、セタノール(7.3g)

、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(3.5g)、プロピルパラベン(0.05g)；(c) プロピレング

リコール(6.5g)、メチルパラベン(0.05g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

10 (実施例9 1) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(2.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン(5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(3g)；(c) グリセリン(5g)、1,3-ブチレングリコール(7g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(0.4g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約80°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。――

(実施例9 2) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン(5g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(3g)；(c) グリセリン(5g)、1,3-ブチレングリコール(7g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(0.4g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約85°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約80°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例9 3) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(5.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(4g)、白色ワセリン(3.5g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween6

- 104 -

0(0.5g); (c) プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°C

5 の温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例94) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(3.0g); (b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(4g)、白色ワセリン(3.5g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g); (c) プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約75°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例95) 外用クリーム剤

15 処方: (a) チニダゾール(1.5g); (b) モノステアリン酸グリコール(7.28g)、モノステアリン酸ソルビタン(3.12g)、セタノール(7.3g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(9g)、プロピルパラベン(0.05g); (c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、メチルパラベン(0.05g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例96) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(2.0g); (b) モノステアリン酸グリコール(7.28g)、モノステアリン酸ソルビタン(3.12g)、セタノール(7.3g)、白色ワセリン(3.5g)、流動パラフィン(9g)、プロピルパラベン(0.05g); (c) プロピレングリコール(6.5g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、メチルパラベン(0.05g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: 精製水適量に(a)を加温溶解させた。次いで約80°Cに加温した(c)を添加し、(b)を約85°Cに加温溶解したものに加え、攪拌しながら乳化させた。連続的に攪拌しながら約30°C

の温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 9 7) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2.0g)；(b) モノステアリン酸グリセリン(6g)、ステアリルアルコール(5g)、セタノール(6g)、ミリスチン酸イソプロピル(1g)、スパン60(1.5g)、Tween60(1g)；(c) カルボキシメチルセルロースナトリウム(0.2g)、プロピレングリコール(4g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c) を攪拌しながら添加し、次いで(a) を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

10 (実施例 9 8) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(1.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(4g)、白色ワセリン(3g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c) プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法：(b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c) を攪拌しながら添加し、次いで(a) を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 9 9) 外用クリーム剤

处方：(a) チニダゾール(1.0g)；(b) モノステアリン酸グリコール(7g)、ステアリルアルコール(4g)、白色ワセリン(3g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c) プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法：(b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c) を攪拌しながら添加し、次いで(a) を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適当な容器に採取した。

25 (実施例 100) 外用クリーム剤

处方：(a) メトロニダゾール(2.0g)、ノフロキサシン(0.05g)；(b) モノステアリン酸グリセリン(2g)、ステアリルアルコール(5g)、白色ワセリン(3g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、

スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c)プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取

5 した。

(実施例101) 外用クリーム剤

处方：(a)チニダゾール(2.0g)、トラニラスト(0.2g)；(b)モノステアリングリコール(4g)、セタノール(4g)、ステアリルアルコール(3g)、ポリオキシエチレンセチルアルコール(2g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c)プロピレングリコール(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取

した。

(実施例102) 外用クリーム剤

15 处方：(a)チニダゾール(2.0g)、ケトプロフェン(0.5g)；(b)モノステアリングリコール(4g)、セタノール(4g)、ステアリルアルコール(3g)、ポリオキシエチレンセチルアルコール(2g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c)プロピレングリコール(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取

した。

(実施例103) 外用クリーム剤

处方：(a)メトロニダゾール(2.5g)、塩酸プロカイン(0.2g)；(b)モノステアリン酸グリセリン(2g)、ステアリルアルコール(5g)、白色ワセリン(3g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g)；(c)プロピレングリコール(7g)、グリセリン(2g)、Tween80(0.1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：(b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取

した。

(実施例104) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(3.0g)、クエン酸タモキシフェン(0.05g); (b) モノステアリングリコール(4g)、セタノール(4g)、ステアリルアルコール(3g)、ポリオキシエチレンセチルアルコール(2g)、ミリスチン酸イソプロピル(3g)、スパン60(1g)、Tween60(0.5g); (c) プロピレングリコール(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

10 (実施例105) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(2.0g)、塩化カルプロニウム(0.5g); (b) ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(12g)、ステアリルアルコール(7g)、白色ワセリン(2g)、流動パラフィン(5g); (c) ポリエチレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

15 製造方法: (b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例106) 外用クリーム剤

处方: (a) チニダゾール(2.0g)、幼牛血液抽出物(0.5g); (b) ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(12g)、ステアリルアルコール(7g)、白色ワセリン(2g)、流動パラフィン(5g); (c) ポリエチレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法: (b) を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例107) 外用クリーム剤

处方: (a) メトロニダゾール(0.5g); (b) ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3g); (c) プロピレングリコール(7g)、ラウリル硫酸ナ

- 108 -

トリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次いで(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

5 (実施例108) 外用クリーム剤

処方: (a)チニダゾール(0.5g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3g); (c)プロピレングリコール(7g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次い

10 で(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例109) 外用クリーム剤

処方: (a)メトロニダゾール(5g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3g); (c)プロピレングリコール(7g)、ラウリル硫酸ナト

15 リウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次い

で(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取した。

(実施例110) 外用クリーム剤

20 処方: (a)チニダゾール(5g); (b)ステアリン酸(0.5g)、モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(5g)、白色ワセリン(3g); (c)プロピレングリコール(7g)、ラウリル硫酸ナトリウム(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法: (b)を約75度に加温溶解させ、約75°Cに加温した(c)を攪拌しながら添加し、次い

で(a)を加え、攪拌した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却し、適當な容器に採取

25 した。

(実施例111) 軟膏剤

処方: (a)メトロニダゾール(2g); (b)ステアリン酸(2g)、モノステアリングリコール(12g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトス

テアリルエーテル(12E.O.) (1g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(20E.O.) (1g)
、セタノール(2g)、流動パラフィン (8 g) ; (c) 1,3-ブチレングリコール(7g)、グリセリン(5g)、精製水(全量が100gとなる量)

5 製造方法： (b) を約75°Cに溶解調整した。これに、(c) を約75°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで (a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例112) 外用剤

处方： (a) メトロニダゾール(2g)、ケトコナゾール(0.2 g)； (b) モノステアリン酸グリセリン(7.5g)、モノステアリン酸ソルビタン(3g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン (8 g)、白色ワセリン(5g)、スパン80(1g)； (c) プロピレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(3g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

10 製造方法： (b) を約75°Cに溶解調整した。これに、(c) を約75°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで (a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

15 (実施例113) 外用剤

处方： (a) メトロニダゾール(2g)； (b) モノステアリン酸グリセリン(7.5g)、モノステアリン酸ソルビタン(3g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン (8 g)、白色ワセリン(5g)、スパン80(1g)； (c) プロピレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(3g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法： (b) を約75°Cに溶解調整した。これに、(c) を約75°Cに溶解調整したものをお攪拌しながら添加し、次いで (a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

(実施例114) 外用剤

处方： (a) チニダゾール(2g)、硝酸イソコナゾール(0.2 g)； (b) モノステアリン酸グリセリン(7.5g)、モノステアリン酸ソルビタン(3g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン (8 g)、白色ワセリン(5g)、スパン80(1g)； (c) プロピレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(3g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法： (b) を約75°Cに溶解調整した。これに、(c) を約75°Cに溶解調整したものを

攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例115）外用剤

处方：（a）チニダゾール(2g)；（b）モノステアリン酸グリセリン(7.5g)、モノステアリン酸ソルビタン(3g)、ステアリルアルコール(7g)、流動パラフィン(8g)、白色ワセリン(5g)、スパン80(1g)；（c）プロピレングリコール(5g)、1,3-ブチレングリコール(3g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：（b）を約75°Cに溶解調整した。これに、（c）を約75°Cに溶解調整したものを持ち、攪拌しながら添加し、次いで（a）を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適当な容器に採取した。

（実施例116）シャンプー剤

处方：チニダゾール(1.5g)、モノラウリン酸ポリグリセリン(4g)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム(7g)、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン(2.5g)、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド(4g)、ポリエチレングリコール(5g)、1,3ブチレングリコール(3g)、クエン酸(適量)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：メトロニダゾールをポリエチレングリコールと精製水適量の混合物に添加、加温して融解させる。別の容器にモノラウリン酸ポリグリセリン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、ラウリルジメチル酢酸ベタイン、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール及び精製水適量を秤量し、攪拌しながら約70°Cに加温し、チニダゾール、ポリエチレングリコール及び精製水の混合物に加え、クエン酸でpHを約6.5に調製する。攪拌しながら約25°Cの温度になるまで冷却する。

（実施例117）リンス剤

处方：（a）メトロニダゾール(2g)；（b）ミリスチン酸イソプロピル(1g)、ミリスチン酸ブチル(1g)、シリコーン油(2g)、流動パラフィン(1g)、N-[アルキル(12,14)オキシ-2-ヒドロキシプロピル]-L-アルギニン酸塩酸液(2g)；（c）乳酸(0.05g)、ポリエチレングリコール(6g)、精製水(全量が100gとなる量)

製造方法：（b）を約80°Cに加温し、攪拌しながら（a）を（c）に添加して加温融解し、約80°Cにしたものを添加した。攪拌しながら約25°Cに冷却し、適当な容器に採取した。

- 111 -

(実施例 118) リンス剤

处方：(a) チニダゾール (2g) ; (b) ミリスチン酸イソプロピル (1g)、ミリスチン酸ブチル (1g)、シリコーン油 (2g)、流動パラフィン (1g)、N-[アルキル(12, 14)オキシ-2-ヒドロキシプロピル]-L-アルギニン酸塩酸液 (2g) ; (c) 乳酸 (0.05g)、ポリエチレングリコール (6g)、精製水 (全量が 100g となる量)

製造方法：(b) を約 80°C に加温し、攪拌しながら (a) を (c) に添加して加温融解し、約 80°C にしたものを添加した。攪拌しながら約 25°C に冷却し、適当な容器に採取した。

(実施例 119) 石鹼

处方：メトロニダゾール (3g)、ラウリン酸モノグリセリン (75g)、脂肪酸モノグリセリル硫酸ナトリウム (7g)、ステアリルアルコール (8g)、シリコーン油 (1g)、グリセリン (3g)、ポリエチレングリコール (5g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.4g)、精製水 (10g)、香料 (適量)

製造方法：香料を除く成分を攪拌しながら加温融解した。冷却を開始し、固まらないうちに香料を添加した。暗所で時間をかけて乾燥し、石鹼を得た。

15 (実施例 120) 石鹼

处方：チニダゾール (2g)、ラウリン酸モノグリセリン (75g)、脂肪酸モノグリセリル硫酸ナトリウム (7g)、ステアリルアルコール (8g)、シリコーン油 (1g)、グリセリン (3g)、ポリエチレングリコール (5g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.4g)、精製水 (10g)、香料 (適量)

20 製造方法：香料を除く成分を攪拌しながら加温融解した。冷却を開始し、固まらないうちに香料を添加した。暗所で時間をかけて乾燥し、石鹼を得た。

(実施例 121) 化粧水

处方：(a) メトロニダゾール (1g) ; (b) プロピレングリコール (3g)、ポリエチレングリコール (5g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.4g) ; (c) ポリオキシエチレンオレイルセチルエーテル (1g)、ホホバ油 (0.5g) ; (d) 香料 (適量)、エタノール (8g) ; (e) 精製水 (全量が 100g となる量)

製造方法：(e) に (b) を加え加温融解した。これに (a) を加え融解し、室温に冷却し、さらに (d) に (c) を溶解分散させたものを加え攪拌し均一化した。

(実施例 1 2 2) 化粧水

処方：(a) チニダゾール (0.5g) ; (b) プロピレングリコール(3g)、ポリエチレングリコール(5g)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(0.4g) ; (c) ポリオキシエチレンオレイルセチルエーテル(1g)、ホホバ油(0.5g) ; (d) 香料(適量)、エタノール(8g) ; (e) 精製水(全量が100gとなる量)

5

製造方法：(e)に(b)を加え加温融解した。これに(a)を加え融解し、室温に冷却し、さらに(d)に(c)を溶解分散させたものを加え攪拌し均一化した。

(実施例 1 2 3) ジェル剤

処方：チニダゾール(1g)、ポリエチレングリコール (8 g)、カルボキシビニルポリマー(0.5g)、メチルセルロース(0.2g)、プロピレングリコール(5g)、グリセリン(2g)、ポリオキシエチレンオレイルセチルエーテル(1g)、イソプロパノール(5g)、水酸化ナトリウム(適量)、精製水(全量が100gとなる量)

10 製造方法；精製水にポリエチレングリコールを加え融解し、チニダゾールを加え加温溶解させる。これを約50°Cに冷却し、攪拌しながらプロピレングリコール及びグリセリンにポリオキシエチレンセチルエーテルを加え約50°Cに加温したものを添加する。更に連続的に攪拌しながら水酸化ナトリウムを加え、pHを約6.8となるように調製する。約40°Cに冷却した後イソプロパノールを加え、約25°Cに冷却後適当な容器に採取した。

(実施例 1 2 4) クリーム剤

処方：(a) セクニダゾール(2g) ; (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g) ; (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量) ; (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

15 製造方法：(b)を約75°Cに加温し、(c)を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a)を攪拌しながら添加した。その後、(d)でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適当な容器に採取した。

(実施例 1 2 5) クリーム剤

処方：(a) パニダゾール(2g) ; (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ポリ

オキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g); (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量); (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

5 製造方法: (b) を約75°Cに加温し、(c) を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を攪拌しながら添加した。その後、(d) でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例126) クリーム剤

処方: (a) ジメトリダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g); (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量); (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

10 製造方法: (b) を約75°Cに加温し、(c) を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を攪拌しながら添加した。その後、(d) でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例127) クリーム剤

15 処方: (a) ロニダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g); (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量); (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

20 製造方法: (b) を約75°Cに加温し、(c) を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を攪拌しながら添加した。その後、(d) でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例128) クリーム剤

25 処方: (a) イプロニダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セ

- 114 -

タノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g); (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量); (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

5 製造方法: (b) を約75°Cに加温し、(c) を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を攪拌しながら添加した。その後、(d) でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例1-29) クリーム剤

10 処方: (a) オルニダゾール(2g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、モノステアリン酸ボリオキシエチレングリコール(3g)、ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル(2g)、セタノール(4g)、ミツロウ(1g)、ミリスチン酸オクチルドデシル(7g)、ミリスチン酸イソプロピル(2g); (c) ポリエチレングリコール(3g)、カルボキシビニルポリマー(0.2g)、精製水(全量が100gとなる量); (d) 水酸化ナトリウム水溶液(適量)

15 製造方法: (b) を約75°Cに加温し、(c) を約75°Cに加温したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を攪拌しながら添加した。その後、(d) でpHを約6.8に調整した。その後、約25°Cの温度に冷却した後、生じたクリームを適當な容器に採取した。

(実施例1-30) 外用クリーム剤

処方: (a) メトロニダゾール(5g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(2.5g); (c) 尿素(2g)、ポリエチレングリコール(7g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

20 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當な容器に採取した。

(実施例1-31) 外用クリーム剤

処方: (a) チニダゾール(5g); (b) モノステアリン酸グリコール(10g)、セタノール(7g)、流動パラフィン(9g)、白色ワセリン(2.5g); (c) 尿素(2g)、ポリエチレングリコール(7g)、Tween80(1g)、精製水(全量が100gとなる量)

25 製造方法: (b) を約85°Cに溶解調整した。これに、(c) を約85°Cに溶解調整したものを攪拌しながら添加し、次いで(a) を添加した。連続的に攪拌しながら約25°Cの温度に冷却後、適當

な容器に採取した。

[試験例]

(試験例 1) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例 1 で製造された軟膏剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 A : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 1 歳の小児（男児）

対象患者 B : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 2 歳の小児（男児）

対象患者 C : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 40 歳の女性

対象患者 D : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 60 歳の女性

対象患者 E : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢 27 歳の男性

対象患者 A 及び B へは、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、一日 2 回実施例 1 で製造した外用軟膏剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者 C、D 及び E はアトピー性皮膚炎症の激しい下腿部から踝部までの患部に一日 2 回実施例 1 で製造した外用軟膏剤を、連続 4 週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3 日後、1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後にスコア化し評価を行った。また、4 週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

なお、評価のスコアは以下のとおりである。

5 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、搔痒感が非常にあり、無意識のうちに皮膚表面を搔いてしまい、それによる傷の存在も見られる。

4 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、搔痒感があるが、評価 5 ほどのことはない。

3 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認でき、搔痒感が気になる程度。

2 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1 : 赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、搔痒感もなく、正常な皮膚状態である。

その結果を下記表 2 に示す。

[表2]

患者	開始時	評価スコア					総合評価	
		3日後	1週後	2週後	3週後	4週後		
5 A	5	5	3	1	1	1	なし	正常
B	5	4	3	2	1	1	なし	正常
C	5	5	4	1	1	1	なし	正常
D	5	5	4	3	2	1	なし	正常
E	3	3	1	1	1	1	なし	正常

10

以上の結果から明らかなように、本発明の外用剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3～4週間後には完全に正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

15 (試験例2) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例4で製造されたクリーム剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者F：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢2歳の小児（男児）

対象患者G：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢8歳の小児（男児）

20 対象患者H：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢50歳の女性

対象患者I：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢40歳の女性

対象患者J：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢27歳の男性

対象患者F、G、H、I、Jに対して、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1日2回実施例4で製造した外用クリームを、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

25 治療効果は、上記試験例1と同様に、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価した。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。なお、評価スコアは、上記試験例1における評価スコアを用いた。

その結果を下記表3に示す。

[表3]

患者	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価	
							搔痒感	皮膚面
5 F	5	4	2	1	1	1	なし	正常
G	5	4	3	2	1	1	なし	正常
H	5	5	3	1	1	1	なし	正常
I	3	2	2	1	1	1	なし	正常
10 J	3	2	1	1	1	1	なし	正常

以上の結果から明らかなように、本発明の外用剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3～4週間後には完全に正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

(試験例3) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例1-1で製造された軟膏剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者K：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢1歳の小児（男児）

対象患者L：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢2歳の小児（男児）

対象患者M：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢3.5歳の女性

対象患者N：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢5.4歳の女性

対象患者O：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢2.7歳の男性

対象患者K及びLへは、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、一日2回実施例1-1で製造した外用軟膏剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

また、対象患者M、N及びOはアトピー性皮膚炎症の激しい下腿部から踝部までの患部に、一日2回実施例1-1で製造した外用軟膏剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状

態を観察した。

治療効果は、上記試験例1と同様に、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価した。

また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。なお、評価スコア

5 は、上記試験例1における評価スコアを用いた。

その結果を下記表4に示す。

[表4]

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価	
患者							搔痒感	皮膚面
10 K	5	5	3	1	1	1	なし	正常
L	5	4	3	2	1	1	なし	正常
M	5	5	4	1	1	1	なし	正常
N	5	5	4	3	2	1	なし	正常
15 O	4	3	1	1	1	1	なし	正常

以上の結果から明らかなように、本発明の外用剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3～4週間後には完全に正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

(試験例4) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例1～4で製造されたクリーム剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者P：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢2歳の小児（男児）

25 対象患者Q：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢6歳の小児（男児）

対象患者R：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢5～3歳の女性

対象患者S：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢5～8歳の女性

対象患者T：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢3～5歳の男性

対象患者 P、Q、R、S、Tに対して、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1日2回実施例14で製造した外用クリームを、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

治療効果は、上記試験例1と同様に、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価した。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。なお、評価スコアは、上記試験例1における評価スコアを用いた。

その結果を下記表5に示す。

[表5]

10 開始時 3日後 1週後 2週後 3週後 4週後 総合評価

患者							搔痒感	皮膚面
	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後		
P	5	4	3	1	1	1	なし	正常
Q	5	4	3	3	1	1	なし	正常
R	5	5	3	2	1	1	なし	正常
S	5	4	2	1	1	1	なし	正常
T	5	4	2	—	—	1	なし	正常

15 患者

P	5	4	3	1	1	1	なし	正常
Q	5	4	3	3	1	1	なし	正常
R	5	5	3	2	1	1	なし	正常
S	5	4	2	1	1	1	なし	正常
T	5	4	2	—	—	1	なし	正常

以上の結果から明らかなように、本発明の外用剤は、アトピー性皮膚炎の治療に際し、塗

20 布開始後3～7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3～4週間後には完全に正常皮膚と変わらない状態になった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

(試験例5) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例21で製造されたクリーム剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療

25 効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者U：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢40歳の女性

対象患者V：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢38歳の女性

- 120 -

対象患者W：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢55歳の女性

方法：

対象患者V及びWへは、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1日2回実施例21で製造した外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

5 対象患者Uへは、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1日2回メトロニダゾール単剤の外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

10 なお、評価のスコアは以下のとおりである。

皮膚の状態

5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、疼痛さえも患っている。

4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しが、評価5ほどのことはない。

3：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認できるが評価4ほどのことはない。

15 2：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般の正常な皮膚と変わらない程度。

1：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、正常な皮膚状態である。

皮膚の搔痒感

3：激しい搔痒感があり、無意識に皮膚を搔く状態。

20 2：少々搔痒感があるが、皮膚を搔くのを留めおくことができる状態。

1：全く搔痒感を感じない状態。

その結果を下記表6にまとめた。

表6において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示す。

[表6]

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
患者	S1 : S2						
U	5 : 3	5 : 3	3 : 3	2 : 2	2 : 2	1 : 1	1 : 1

- 121 -

V	5 : 3	4 : 2	3 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1
W	5 : 3	4 : 1	3 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	1 : 1

以上のように、4週後には患者U、V、Wとともに健康な人と変わらない皮膚状態になったが
5 メトロニダゾール単独の外用剤を塗布した患者Uより複合剤である実施例21の外用クリー
ーム剤を塗布した患者V及びWの患者が早めに搔痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かつ
た。なお、患者Wは第3週の時点でアトピー性皮膚炎の症状が確認できなかつたため、本人
の希望により第3週の時点で塗布を終了した。

(試験例6) アトピー性皮膚炎の治療

10 上記実施例22及び51で製造されたクリーム剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用して、
その治療効果を検討した。

試験方法：

試験例5の対象患者Uのアトピー性皮膚炎を罹患している右腕に、1日2回実施例22で
15 製造した外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。また
試験例5の対象患者Uのアトピー性皮膚炎を罹患している左腕に、1日2回実施例51で
製造した外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日
後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行つた。また、4週間後
における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

20 なお、評価のスコアは試験例5と同様である。

その結果を下記表7にまとめた。

表7において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示す。

[表7]

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
25 対象	S1 : S2						

右腕	4 : 3	3 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
左腕	4 : 3	4 : 3	3 : 2	2 : 2	2 : 1	1 : 1	1 : 1

以上のように、同人物である患者Uの同症状において左・右腕の皮膚状態は4週後には改善した。メトロニダゾール単独の外用剤である実施例5-1の外用剤を塗布した左腕より複合剤である実施例2-2の外用クリーム剤を塗布した右腕の方が早めに搔痒感がなくなり、また

5 、皮膚の改善も早かった。

(試験例7) アトピー性皮膚炎の治療

上記実施例2-3で製造されたクリーム剤をアトピー性皮膚炎症患者に適用して、その治療効果を検討した。対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

10 対象患者X：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢30歳の女性

対象患者Y：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢28歳の女性

対象患者Z：アトピー性皮膚炎に罹患している年齢26歳の女性

対象患者a：頭部がアトピー性皮膚炎に罹患している年齢50歳の女性

方法：

15 対象患者Xへは、アトピー性皮膚炎症の激しい顔面に、1日2回チニダゾール単剤の外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

対象患者Y及びZへは、アトピー性皮膚炎症の顔面に、1日2回実施例2-3で製造した外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

20 対象患者aへは、実施例2-5で製造したジェル剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

なお、評価のスコアは試験例5と同様である。

25 その結果を下記表8にまとめた。

表8において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示す。

[表8]

開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

患者	S1 : S2						
----	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

X	5 : 3	5 : 3	4 : 2	3 : 2	2 : 1	2 : 1	2 : 1
Y	5 : 3	4 : 1	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
Z	4 : 3	3 : 1	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	1 : 1
a	4 : 3	3 : 1	3 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1

以上のように、4週後には患者X、Y、Z、aともに健康な人と変わらない皮膚状態になつたが、チニダゾール単独の外用剤を塗布した患者Xより複合剤である実施例23の外用クリーム剤又は実施例25のジェル剤を塗布した患者Y、Z及びaの患者が早めに搔痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かった。なお、患者Zは第2週の時点でアトピー性皮膚炎の症状が確認できなかつたため、本人の希望により第2週の時点で塗布を終了した。

(試験例8) アトピー性皮膚炎の治療

実際のアトピー性皮膚炎症患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

15 対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者 b : アトピー性皮膚炎に罹患している年齢40歳の男性

方法 :

対象患者 b のアトピー性皮膚炎症を罹患している左腕へ、1日2回実施例11の外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

20 また、同一対象患者 b のアトピー性皮膚炎症を罹患している右腕へ、1日2回実施例24で製造した外用クリーム剤を、連続4週間にわたり塗布し、その炎症の状態を観察した。

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状況、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行つた。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

25 なお、評価のスコアは試験例5と同様である。

その結果を下記表9にまとめた。

表9において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示す。

[表9]

- 124 -

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
対象	S1 : S2						
	右腕	5 : 3	5 : 1	4 : 1	2 : 1	2 : 1	2 : 1
5	左腕	5 : 3	5 : 3	4 : 2	4 : 2	3 : 1	3 : 1

以上のように、同人物である患者 b の同症状において左・右腕の皮膚状態は 4 週後には改善した。チニダゾール単独の外用剤である実施例 1 1 の外用剤を塗布した左腕より複合剤である実施例 2 4 の外用クリーム剤を塗布した右腕の方が早めに搔痒感がなくなり、また、皮膚の改善も早かつた。

(試験例9)

実施例で製造された外用剤を実際の湿疹／かぶれおよび脂漏性皮膚炎等に罹患している患者に適用して、その治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

15 対象患者 c : 化粧かぶれに罹患している年齢60歳の女性。

対象患者d : 脂漏性皮膚炎に罹患している年齢34歳の男性。

対象患者e : 虫刺症（だに）に罹患している年齢45歳の男性。

対象患者f : 白癬に罹患している年齢57歳の男性。

対象患者g : アクネに罹患している年齢30歳の女性。

20 対象患者h : 頭部に化膿した皮膚炎を患っている年齢28歳の男性。

対象患者i : 首に庖疹状皮膚炎（水腫）に罹患している年齢25歳の男性。

対象患者j : 指間にカンジダ症に罹患している年齢45歳の女性。

対象患者k : 背中に乾燥性湿疹に罹患している年齢63歳の男性。

対象患者l : 頭部に化膿した皮膚炎を患っている年齢28歳の男性。

25 対象患者m : 首に腫脹及び湿疹に罹患している年齢63歳の男性。

対象患者n : 頸に初期のヘルペスに罹患している年齢33歳の男性。

対象患者o : 下肢に乾燥性湿疹に罹患している年齢23歳の女性。

方法：

- 125 -

対象患者c、およびdへは、実施例22で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者eへは実施例33で製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

5 対象患者fへは実施例31で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者gへは実施例30で製造した外用クリーム剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

10 対象患者hへは実施例39で製造したジェル剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者iへは実施例32で製造した外用クリーム剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者jへは実施例35で製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

15 対象患者kへは実施例36で製造した外用ローション剤を1日2～3回連続4週間塗布し、その効果を観察した。

対象患者lへは実施例37で製造した貼付剤を1日2～3回連続3週間貼付し、その効果を観察した。

20 対象患者mへは実施例38で製造したプラスター剤を1日2～3回連続3週間貼付し、その効果を観察した。

対象患者nへは実施例21で製造したクリーム剤を1日2～4回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者oへは実施例34で製造した外用軟膏剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

25 治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

なお、評価のスコアは試験例5と同様のものに加え、疼痛については以下の物を用いた。

疼痛の状態：

3：ジンジンする痛みがある。

2：さわらなければ気にならない痛み。

1：さわっても全く痛みがない。

5 その結果を下記表10にまとめた。

表10において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示し、S3は疼痛のスコアを示す。

[表10]

		開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
10	患者 評価							
c	S1:S2 5:3	5 : 2	4 : 1	3 : 1	2 : 1	2 : 1	2 : 1	
d	S1:S2 4:3	3 : 2	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	
e	S1:S2 3:3	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	- : -	1 : 1	
15	f S1:S2 5:3	4 : 2	3 : 2	3 : 1	2 : 2	2 : 1	2 : 2	
g	S1:S2 4:3	3 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	
h	S1:S3 4:3	2 : 1	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	1 : 1	
i	S1:S2 4:3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	- : -	1 : 1	
j	S1:S3 3:3	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	- : -	1 : 1	
20	k S1:S3 4:2	3 : 2	1 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	1 : 1	
l	S1:S2 4:3	4 : 3	3 : 1	2 : 1	2 : 1	- : -	2 : 1	
m	S1:S3 3:3	3 : 3	2 : 2	2 : 1	2 : 1	- : -	2 : 1	
n	S1:S2 3:3	1 : 1	- : -	- : -	- : -	- : -	1 : 1	
o	S1:S2 4:3	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	1 : 1	

25

以上のように、本発明の外用剤は多様な皮膚疾患の治療に際し、治療開始後3～7日で症状の改善が見られ、3～4週後には正常皮膚と変わりない状態となった。患者cは約6ヶ月間ステロイドを使用していた為その副作用で皮膚がケロイド状になってはいるが、皮膚炎はおさ

まっている。患者fについては、白癬における疾患が約40年という長期のため4週間後には完治していないが、皮膚状態の改善は顕著であった。なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。又、投与中止後もステロイド外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

5 (試験例10)

実施例で製造された外用剤を実際の湿疹／かぶれおよび脂漏性皮膚炎等に罹患している患者に適用して、その治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象患者p：足の甲に尋常性乾癬に罹患している年齢10歳の男児。

10 対象患者q：下肢に尋常性乾癬に罹患している年齢10歳の男児。

対象患者r：虫さされにより化膿した皮膚炎に罹患している45歳の男性。

対象患者s：顔面に紅皮症に罹患している年齢50歳の女性。

対象患者t：アクネに罹患している年齢20歳の女性。

対象患者u：上腕部に湿疹に罹患している年齢23歳の女性

15 対象患者v：頭部にアトピー性皮膚炎に罹患している年齢50歳の女性。

対象患者w：足の指に白癬に罹患している年齢63歳の女性。

対象患者x：首に腫瘍（におい、痛みが有）に罹患している年齢65歳の男性。

方法：

対象患者pおよびqへは、実施例44で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

対象患者rへは実施例46で製造した外用軟膏剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者sへは実施例41で製造した外用クリーム剤を1日2回連続4週間にわたり塗布し、その効果を観察した。

25 対象患者tへは実施例40で製造した外用クリーム剤を1日2回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者uへは実施例42で製造した外用クリーム剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

-128-

対象患者vへは実施例25で製造したジェル剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

対象患者wへは実施例47で製造したローション剤を1日2～3回症状が改善するまで塗布し、その効果を観察した。

- 5 対象患者xへは実施例50で製造した外用クリーム剤を1日2～3回連続4週間塗布し、その効果を観察した。

治療効果は、治療開始時の赤疹、湿疹等の皮膚炎症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後にスコア化し評価を行った。また、4週間後における皮膚表面の搔痒感の有無、皮膚状態を評価した。

- 10 なお、評価のスコアは試験例10と同様のものを用いた。

その結果を下記表11にまとめた。

表11において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S2は搔痒感のスコアを示し、S3は疼痛のスコアを示す。

[表11]

		開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
		患者 評価						
	p	S1:S2 4:3	3 : 2	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
	q	S1:S2 4:3	2 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
20	r	S1:S3 4:3	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	1 : 1
	s	S1:S2 5:2	4 : 1	3 : 1	2 : 1	2 : 1	2 : 1	2 : 1
	t	S1:S2 3:3	1 : 1	1 : 1	- : -	- : -	- : -	1 : 1
	u	S1:S2 4:3	2 : 1	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	1 : 1
	v	S1:S2 4:3	3 : 1	3 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1
25	w	S1:S2 4:3	2 : 1	2 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
	x	S1:S3 4:3	4 : 3	3 : 2	3 : 2	2 : 1	2 : 1	2 : 1

以上のように、本発明の外用クリーム剤は、多様な皮膚炎の治療に際し、塗布開始後3～

7日で皮膚炎症状の改善が見られ、3から4週間後には正常皮膚と変わりない状態になった。また、患者vの頭部には部分的に毛が抜けた状態であったが、3週頃から毛が少し生えてきた。

なお、塗布に際しても製剤的な刺激性は全くなかった。また、投与中止後もステロイド系5の外用剤に見られるような副作用などのリバウンド等は認められなかった。

(試験例11)

実際の皮膚炎症、腋臭に罹患している患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

10 対象者y（右）：腋臭に罹患している年齢33歳の男性の右腕側

対象者y（左）：腋臭に罹患している年齢33歳の男性の左腕側

方法：

対象者y（右）：実施例52の外用クリーム剤

対象者y（左）：実施例53の外用クリーム剤

15 上記の外用クリーム剤を腋臭に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、その経過を観察した。

治療効果は、治療開始時の臭い等の症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後にスコア化し評価を行った。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

20 皮膚の汚れ

4：汚い

3：少し汚い

2：ほぼきれい

1：きれい

25 臭い

4：酷く臭う

3：少し臭う

2：ほぼ臭わない

- 130 -

1 : 臭わない

その結果を下記表12にまとめた。

表12において、S4は皮膚の汚れのスコアを示し、S5は臭いのスコアを示す。

[表12]

5 開始時 3日後 1週後 2週後 3週後

対象 S4 : S5 S4 : S5 S4 : S5 S4 : S5 S4 : S5

右腕 4 : 4 4 : 4 3 : 3 3 : 1 1 : 1

左腕 4 : 4 4 : 4 3 : 3 3 : 1 1 : 1

10

以上のように、対象者yいずれの腋臭も右・左側ともに7～14日後には腋臭が軽減し、14～21日後には完治した。

なお、塗布に際しても対象者yの皮膚における刺激性、異常は全くなかった。

(試験例12) 腋臭の治療

15 実際の皮膚炎症、腋臭に罹患している患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象者z：腋臭に罹患している年齢33歳の男性

対象者Aa：腋臭に罹患している年齢33歳の男性

20 方法：

対象者z：実施例22の外用クリーム剤

対象者Aa：実施例24の外用クリーム剤

上記の外用クリーム剤を腋臭に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、その経過を観察した。

25 治療効果は、治療開始時の臭い等の症状、その後の経時的治癒状況を、3日後、1週間後、2週間後、3週間後にスコア化し評価を行った。

なお、評価のスコアは試験例10及び試験例12と同様のものを用いた。

その結果を下記表13にまとめた。

- 131 -

表13において、S1は皮膚の状態のスコアを示し、S5は臭いのスコアを示す。

[表13]

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	総合評価
患者 評価							

5

z	S1:S5 4:3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	- : -	- : -	1 : 1
Aa	S1:S5 3:3	2 : 1	1 : 1	- : -	- : -	- : -	1 : 1

以上のように、本発明の外用剤は短期間で、腋臭の皮膚状態及び臭いを改善した。

10 (試験例13) 腋臭の治療

実際の皮膚炎症、腋臭に罹患している患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象者Ab：腋臭に罹患している年齢27歳の男性の右腕側

対象者Ac：腋臭に罹患している年齢27歳の男性の左腕側

15 対象者Ad：腋臭に罹患している年齢44歳の男性の右腕側

対象者Ae：腋臭に罹患している年齢44歳の男性の左腕側

対象者Af：腋臭に罹患している年齢23歳の女性の右腕側

対象者Ag：腋臭に罹患している年齢23歳の女性の左腕側

方法：

20 対象者Ab：実施例54の外用クリーム剤

対象者Ac：実施例55の外用クリーム剤

対象者Ad：実施例56の外用クリーム剤

対象者Ae：実施例57の外用クリーム剤

対象者Af：実施例58の外用クリーム剤

25 対象者Ag：実施例59の外用クリーム剤

上記の外用クリーム剤を腋臭に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、その経過を観察した。

治療効果は、治療開始時の臭い等の症状、その後の経時的治癒状況を、スコア化し評価し

た。

なお、評価のスコアは試験例11と同様のものを用いた。

その結果を下記表14にまとめた。

表14において、S4は皮膚の汚れのスコアを示し、S5は臭いのスコアを示す。

5 [表14]

開始時 1日後 3日後 5日後 7日後 10日後

患者 評価

	Ab	S4:S5	4:4	4 : 4	3 : 2	2 : 1	2 : 1	1 : 1
10	Ac	S4:S5	4:4	4 : 3	3 : 2	3 : 1	2 : 1	1 : 1
	Ad	S4:S5	4:4	4 : 3	3 : 2	3 : 1	2 : 1	1 : 1
	Ae	S4:S5	4:3	4 : 3	3 : 1	3 : 1	1 : 1	1 : 1
	Af	S4:S5	4:4	3 : 3	2 : 3	2 : 1	2 : 1	1 : 1
	Ag	S4:S5	4:4	4 : 3	3 : 3	3 : 1	2 : 1	2 : 1

15

以上のように、何れの対象者とも腋臭における臭いが3～5日後に軽減し、7～10日後には腋臭、皮膚の状態も改善した。

なお、塗布に際してもいずれの対象者も皮膚における刺激性、異常は全くなかった。

実施例25、及び60～64の外用剤も腋臭症に対して上記同様に3～5日ぐらいで臭いが改善し、7～10日後には臭い、皮膚状態とともに改善した結果が得られた。また、使い易いのはローション剤やジェル剤であった。

なお、基剤のみの効果によって腋臭症が軽減する場合も考えられたので、プラセボで約2週間連続1日2回塗布してみたが、効果は無かった。

(試験例14) 悪臭の治療

25 実際の、足に悪臭がしている患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象者Ah：足首より下に悪臭がしている年齢24歳の男性の右足（俗に足が臭いなどといわれる場所）

対象者Ai：足首より下に悪臭がしている年齢24歳の男性の左足（俗に足が臭いなどといわれる場所）

方法：

対象者Ah：実施例63の外用ローション剤

- 5 対象者Ai：実施例63の有効成分をはずした外用ローション剤プラセボ
右足に、有効成分の含有した外用ローション剤を塗布すると約4～5時間ぐらいで足の臭いが消失した。しかし、左足にプラセボを塗布しても約4～5時間たっても足の臭いは消えなかつた。

(試験例15)

- 10 実際の皮膚炎症、乾癬に罹患している患者に本発明の外用剤を適用してその治療効果を検討した。

対象患者として、以下の患者に適用した。

対象者Aj：乾癬に罹患している年齢43歳の男性の右足

対象者Ak：乾癬に罹患している年齢43歳の男性の左足

- 15 対象者Al：乾癬に罹患している年齢40歳の男性の右足

対象者Am：乾癬に罹患している年齢40歳の男性の左足

対象者An：乾癬に罹患している年齢38歳の女性の右足

対象者Ao：乾癬に罹患している年齢38歳の女性の左足

対象者Ap：乾癬に罹患している年齢49歳の女性の右足

- 20 対象者Aq：乾癬に罹患している年齢49歳の女性の左足

方法：

対象者Aj：実施例52の外用クリーム剤

対象者Ak：実施例53の外用クリーム剤

対象者Al：実施例65の外用クリーム剤

- 25 対象者Am：実施例66の外用クリーム剤

対象者An：実施例130の外用クリーム剤

対象者Ao：実施例131の外用クリーム剤

対象者Ap：実施例67の外用クリーム剤

- 134 -

対象者Aq：実施例68の外用クリーム剤

上記の外用クリーム剤を乾癬に罹患している部位に、それぞれ1日3回塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

5 評価：

5：開始時より悪化している

4：開始時および不变

3：少し改善

2：顕著な改善

10 10 1：一般の皮膚と変わらない

その結果を下記表15にまとめた。

[表15]

3日後 7日後 21日後 1ヶ月後 2ヶ月後 3ヶ月後

対象者

15

	3日後	7日後	21日後	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後
Aj	4	3	3	2	2	1
Ak	4	3	3	2	2	1
Al	4	2	—2—	—2—	1	(1)
Am	4	2	2	2	1	(1)
An	4	2	2	2	1	1
Ao	4	2	2	1	1	1
Ap	4	2	2	1	1	(1)
Aq	4	2	2	1	1	(1)

25

以上のように、対象者いずれの乾癬も7～21日後には症状が激変し、1～2ヶ月後には完治した。対象者Al、Am、Ap、Aqに対しては2ヶ月後に塗布を中止したがその後1ヶ月は再発もしなかった。また、いずれも副作用等はみられなかった。

(試験例16) 乾癬の治療

- 135 -

対象者Ar : 乾癬に罹患している年齢38歳の男性の右足

対象者As : 乾癬に罹患している年齢38歳の男性の左足

方法 :

対象者Ar : 実施例65の外用クリーム剤

5 対象者As : 市販のポンアルファ軟膏 (帝人(株)) (成分: タカシトール0.0002%)

上記の外用クリーム剤を乾癬に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、それぞれの治療効果を経過を観察した。

なお、評価のスコアは試験例15と同様のものを用いた。

その結果を下記表16にまとめた。

10 [表16]

3日後 7日後 21日後 1月後 2月後 3月後

対象者

	Ar	4	2	2	1	-	-
15	As	4	4	3	2	-	-

以上のように、対象者Asすなわちメトロニダゾール外用剤の方が明らかに皮膚の状態が改善した。双方の製剤の副作用等はみられなかった。

(試験例17)

20 対象者At: 乾癬に罹患している年齢33歳の男性頭部

対象者Au : 乾癬に罹患している年齢38歳の男性の右肘

対象者Av : 乾癬に罹患している年齢38歳の男性の左肘

方法 :

対象者At : 実施例72のローション剤

25 対象者Au : 実施例73の外用複合剤

対象者Av : 実施例65の外用クリーム剤

上記の外用クリーム剤を乾癬に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、それぞれの治療効果を経過を観察した。

- 136 -

なお、評価のスコアは試験例15と同様のものを用いた。

その結果を下記表17にまとめた。

[表17]

3日後 7日後 21日後 1月後 2月後 3月後

5 対象者

	At	4	2	1	1	—	—
	Au	4	2	2	1	1	—
10	Av	4	3	2	2	1	—

以上のように、7から21日後には顕著な改善がみられた。対象者AuとAvを比べた場合、関しては、右足にはメトロニダゾールの複合剤(2%)、左足にメトロニダゾール単剤(2%)を塗布し、比較したところ複合剤の方がよりよい効果があった。また、それぞれの副作用等はみられなかった。

15 (試験例18) 乾癬の治療

試験例15と同様に対象者Aw、Ax、Ay、Az、Ba及びBbに対して試験を行った。

方法：

対象者Aw及びAx：実施例69の外用軟膏剤

対象者Ay及びAz：実施例70の外用軟膏剤

20 対象者Ba：実施例72のローション剤

対象者Bb：実施例74の複合剤

上記何れの対象者に対しても本発明の外用剤は著効を示し、対象者のうち4人は一ヶ月以内に完治し、残り2人も1～3月以内に完治した。

(試験例19) 乾癬の治療

25 対象者Bc：乾癬に罹患している年齢70歳の右足

対象者Bd：乾癬に罹患している年齢70歳の左足

方法：

対象者Bc：実施例73の外用クリーム剤

対象者Bd：実施例73と同様に調整しメトロニダゾールを加えなかった外用クリーム剤（トラニラスト単剤）

上記の外用クリーム剤を乾癬に罹患している部位に、それぞれ1日2回塗布し、それぞれの治療効果を経過を観察した。

5 なお、評価のスコアは試験例15と同様のものを用いた。

その結果を下記表18にまとめた。

[表18]

3日後 7日後 21日後 1月後 2月後 3月後

対象者

10

Bc	4	2	2	2	1	1
Bd	4	4	4	4	3	4

以上のように、トラニラスト0.1%では何ら効果がみられなかった。

15 (試験例20) 瘢痕及びしみに対しての使用

対象者：

対象者Be：瘢痕のある年齢40歳の男性の右腕

対象者Bf：瘢痕のある年齢40歳の男性の右腕

対象者Bg：シミのある年齢38歳の女性の顔面

20 対象者Bh：シミのある年齢60歳の男性の顔面

対象者Bi：瘢痕のある年齢27歳の右足

対象者Bj：瘢痕のある年齢27歳の左足

方法：

Be：実施例75の外用剤

25 Bf：実施例76の外用剤

Bg：実施例78の外用剤

Bh：実施例77の外用剤

Bi：実施例77の外用剤

Bj : メトロニダゾールを加えずに実施例75と同様に調整した外用剤

上記の外用剤を、それぞれ1日3回（対象者Bi及びBjに対しては1日2回）塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

5 評価：

3：投与前の状態又は変化なし

2：以前と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表19にまとめた。

10 [表19]

開始時 2週後 3週後 1月後 2月後

対象者

	Be	3	3	3	2	2
15	Bf	3	3	2	2	1
	Bg	3	3	2	1	1
	Bh	3	3	2	2	1
	Bi	3	3	2	1	1
	Bj	3	3	3	3	3

20

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。特に副作用等の発現もなかった。また、皮膚の状態が塗布前と比べてつや、すべすべな皮膚になった。基剤のみの対象者Bjは特に変化がなかった。

(試験例21)

25 対象者：

対象者Bk：やけどによる皮膚が損傷している年齢34歳の男性の右手

対象者Bl：切り傷のある年齢33歳の男性の右指

対象者Bm：いぼを切り取った後の皮膚が損傷している年齢34歳の男性の右手

対象者Bn : 擦り傷を患っている年齢12歳の男児の右足

対象者Bo : 擦り傷を患っている年齢12歳の男児の左足

対象者Bp : 搔き傷による皮膚が損傷している年齢5歳の小児の顔面

対象者Bq : 搌き傷による皮膚が損傷している年齢5歳の小児の右腕

5 対象者Br : 搌き傷による皮膚が損傷している年齢5歳の小児の左腕

方法 :

Bk : 実施例79の外用剤

B1 : 実施例81の外用剤

Bm : 実施例82の外用剤

10 Bn : 実施例79の外用剤

Bo : 実施例81の外用剤

Bp : 実施例80の外用剤

Bq : 実施例82の外用剤

Br : メトロニダゾールを加えずに実施例79と同様に調整した外用剤

15 上記の外用剤を、それぞれ1日3回（対象者Bq及びBrに対しては1日2回）塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価 :

3 : 投与前の状態又は変化なし

20 2 : 以前と比較して改善された状態

1 : 評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表20にまとめた。

表20においてS6は皮膚の状態を示し、S7は痛み、S8は刺激性を示す。

[表20]

25 開始時 1日後 3日後 1週後 2週後

対象者 評価

Bk	S6:S7	3:3	3 : 2	1 : 1	1 : 1	- : -
----	-------	-----	-------	-------	-------	-------

- 140 -

B1	S6:S7	3:3	3 : 2	1 : 1	1 : 1	- : -
Bm	S6:S7	3:3	3 : 2	2 : 2	1 : 2	1 : 1
Bn	S6:S7	3:3	3 : 3	2 : 1	1 : 1	- : -
Bo	S6:S7	3:3	3 : 2	2 : 1	1 : 1	- : -
5	Bp	S6:S8	3:3	3 : 2	1 : 1	1 : 1
Bq	S6:S8	3:3	2 : 2	2 : 1	1 : 1	1 : 1
Br	S6:S8	3:3	3 : 3	3 : 3	3 : 3	- : -

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。特に優れた点は痛み
 10 がかなり早く改善または消失することである。また、皮膚の状態が塗布前と比べてつや、すべすべな皮膚になった。基剤のみの対象者Brは特に変化がなかったため、本人及びその親の希望により、1週間後より基剤のみの塗布を中止し、実施例82のクリーム剤を塗布したところ1~2週間でほぼ完治した。

(試験例22)

15 対象者：

対象者Bs：草負けによる皮膚疾患に罹患している年齢22歳の女性の右足

対象者Bt：草負けによる皮膚疾患に罹患している年齢22歳の女性の右手

対象者Bu：虫さされに罹患している年齢27歳の男性の顔面2カ所

対象者Bv：虫さされに罹患している年齢27歳の男性の右手

20 対象者Bw：接触性皮膚炎に罹患している年齢24歳の女性の右手

対象者Bx：接触性皮膚炎に罹患している年齢47歳の男性の右足

対象者By：洗剤等のかぶれによる皮膚炎に罹患している年齢28歳の女性

方法：

Bs：実施例83の外用剤

25 Bt：実施例85の外用剤

Bu：実施例84の外用剤

Bv：実施例86の外用剤

Bw：実施例86の外用剤

- 141 -

Bx : 実施例 8 6 の外用剤

By : 実施例 8 5 の外用剤

上記の外用剤を、それぞれ 1 日 2 ~ 3 回 (対象者 Bu 及び Bv に対しては 1 日 2 回、対象者 Bw 及び By に対しては手を洗浄するたび) 塗布し、その経過を観察した。

5 なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価 :

3 : 投与前の状態又は変化なし

2 : 以前と比較して改善された状態

1 : 評価 2 と比べて明らかに改善された状態

10 その結果を下記表21及び表22にまとめた。

[表21]

開始時 1 時間後 3 時間後 6 時間後 1 日後 3 日後

対象者

15	Bs	3	3	2	1	1	—
	Bt	3	3	2	1	1	—
	Bu	3	3	—	2	—	1
	Bv	3	3	2	1	1	1

20 [表22]

開始時 3 日後 7 日後 2 週間後 1 ヶ月後 3 ヶ月後

対象者

25	Bw	3	3	2	2	1	1
	Bx	3	3	3	2	2	1
	By	3	2	1	1	—	—

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。特に痒み違和感、痛

-142-

み等は時間単位で消失することが判明した。対象者Bu、Bvは虫さされの痕は残っていたが塗布開始より約1週間で痕が消失した。同じく対象者Bw、Bxは改善には時間がかかったが、痒み等は塗布後3日～7日程度で改善又は消失した。

(試験例23)

5 対象者：

対象者Bz：乾燥性搔痒症に罹患している年齢78歳の男性の背中

対象者Ca：薬物（血圧降下剤）による副作用と思われる湿疹に罹患している年齢71歳の男性の背中

対象者Cb：湿疹に罹患している年齢83歳の男性の背中

10 対象者Cc：湿疹に罹患している年齢83歳の男性の両腕

対象者Cd：乾燥性搔痒症に罹患している年齢68歳の女性の背中

対象者Ce：化粧品による副作用で湿疹に罹患している年齢30歳の女性の顔面

対象者Cf：化粧品による副作用で湿疹に罹患している年齢40歳の女性の顔面

方法：

15 対象者Bz、Ca、Cb、Cc及びCeに対しては実施例87の外用剤、対象者Cd及びCfに対しては実施例88の外用剤を用い、それぞれ1日2回塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

3：投与前の状態又は変化なし

20 2：以前と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表23にまとめた。

[表23]

開始時 3日後 1週間後 2週間後 1月後

25 対象者

Bz	3	1	1	1	-
Ca	3	2	2	1	1

- 143 -

Cb	3	2	1	1	-
Cc	3	2	1	1	-
Cd	3	1	1	1	1
Ce	3	3	2	2	1
5 Cf	3	3	2	2	1

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。痒みが数日で止まり、肌の状態は日増しに改善された。対象者Ce、Cfはひどい化粧かぶれを患っていて皮膚の状態が完治するのに1ヶ月程度かかっているが、痒みは3日後ぐらいから消失した。

10 (試験例24)

対象者：

対象者Cg：あかぎれに罹患している年齢26歳の男性の右手

対象者Ch：あかぎれに罹患している年齢26歳の男性の左手

対象者Ci：しもやけに罹患している年齢26歳の男性の右足

15 対象者Cj：しもやけに罹患している年齢26歳の男性の左足

方法：

Cg：実施例89の外用剤

Ch：メトロニダゾールを用いずに、実施例89と同様に製造した外用剤

Ci：実施例90の外用剤

20 Cj：メトロニダゾールを用いずに、実施例89と同様に製造した外用剤

対象者Cg及びChに対しては外用剤を手を洗浄するたびに用い、対象者Ci及びCjに対しては、1日2回塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

25 3：投与前の状態又は変化なし

2：以前と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表24にまとめた。

[表24]

	開始時	3日後	1週間後	2週間後	1月後
--	-----	-----	------	------	-----

対象者

5	Cg	3	3	2	2
	Ch	3	3	3	3
	Ci	3	2	2	1
	Cj	3	3	3	3

10 上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。有効成分を含有しない処方では改善されなかつたが、有効成分を含有した処方では明らかに改善された。特に痒み、違和感等が1週間程度で改善された。

(試験例25)

対象者：

15 対象者Ck：乾燥性紅皮症に罹患している年齢74歳の男性の背中

対象者Cl：乾燥性紅皮症に罹患している年齢74歳の男性の腕

対象者Cm：膿疱性乾癬性紅皮症に罹患している年齢80歳の男性の背中

方法：

対象者Ck及びCmに対しては実施例91の外用剤を、対象者Clに対しては実施例92の外用剤を、それぞれ1日2回塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

5：投与前より症状が悪化した状態

4：投与前の状態又は変化なし

25 3：以前と比べて少し改善された状態

2：評価3と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表25にまとめた。

-145-

[表25]

	開始時	3日後	1週間後	2週間後	1月後	2月後
対象者						
5	Ck	4	4	3	3	2
	C1	4	4	3	3	2
	Cm	4	4	3	3	2

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。痒みが1週間程度で
10 改善された。比較的完治しにくい皮膚症のため時間がかかった。

(試験例26)

対象者：

対象者Cn：白癬に罹患している年齢55歳の男性の右足

対象者Co：白癬に罹患している年齢55歳の男性の左足

15 対象者Cp：爪白癬に罹患している年齢46歳の女性の右手

対象者Cq：爪白癬に罹患している年齢38歳の女性の右手

方法：

対象者Cnに対しては実施例93の外用剤を1日2回、対象者Coに対しては実施例94の外用剤を
1日2回、対象者Cpに対しては実施例94の外用剤を1日3回、対象者Cqに対しては実施例93
20 の外用剤を1日3回それぞれ塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

5：投与前より症状が悪化した状態

4：投与前の状態又は変化なし

25 3：以前と比べて少し改善された状態

2：評価3と比較して改善された状態

1：評価2と比べて明らかに改善された状態

その結果を下記表26にまとめた。

- 146 -

[表26]

	開始時	1週間後	2週間後	3週間後	1月後	2月後
--	-----	------	------	------	-----	-----

対象者

5	Cn	4	4	3	3	2	2
	Co	4	3	3	2	2	2
	Cp	4	3	2	2	1	1
	Cq	4	3	2	2	2	2

10 上記結果の通り皮膚白癬の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。

(試験例27)

対象者：

対象者Cr：化膿性皮膚疾患に罹患している年齢49歳の男性の左足

対象者Cs：ヘルペスを患っている年齢61歳の男性の口元

15 対象者Ct：ヘルペスを患っている年齢33歳の男性の額

対象者Cu：化膿性皮膚疾患に罹患している年齢64歳の女性の左腕

対象者Cv：カンジダに罹患している年齢56歳の右手

対象者Cw：爪周囲炎を患っている年齢38歳の女性の両手

対象者Cx：皮膚搔痒症を患っている年齢33歳の男性の背中

20 方法：

対象者Crに対しては実施例96の外用剤を1日3回、対象者Csに対しては実施例95の外用剤を1日3回、対象者Ctに対しては実施例95の外用剤を1日2回、対象者Cuに対しては実施例96の外用剤を1日3回、対象者Cvに対しては実施例96の外用剤を1日3~4回、対象者Cwに対しては実施例96の外用剤を手を洗浄するたび、対象者Cxに対しては実施例95

25 の外用剤を1日2回それぞれ塗布し、その経過を観察した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

4：投与前の状態又は変化なし

- 147 -

3 : 以前と比べて少し改善された状態

2 : 明らかに改善した状態

1 : 正常な皮膚と変わらない状態

その結果を下記表27及び表28にまとめた。

5 [表27]

	開始時	1日後	3日後	1週間後	2週間後	1月後
対象者						
10	Cs	4	2	1	1	-
	Ct	4	1	1	1	-
	Cx	4	2	1	1	-

[表28]

	開始時	1週後	2週後	3週後	1月後	2月後
対象者						
15	Cr	4	3	—	3	2
	Cu	4	3	3	3	2
	Cv	4	3	3	3	2
20	Cw	4	3	3	2	2
						1

上記結果の通り皮膚の状態が改善された。副作用等の発現もなかった。いずれの対象者も皮膚状態の改善のまえに搔痒感、痛み、違和感等が消失した。

(試験例28)

25 対象者 :

対象者Cx : 正常な皮膚でしみが存在している62歳の女性の顔面。

対象者Cy : ステロイドの副作用による瘢痕(瘤になった状態)が存在している38歳の男性の顔面。

対象者Cz：ステロイドの副作用による瘢痕が存在している5歳の男児の足

方法：対象者に実施例9 7の外用クリーム剤を1日2回塗布する。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

- 5 5：しみ、瘢痕等が、他の皮膚に比べてはつきりと分別できる状態。
- 4 4：しみ、瘢痕等が、他の皮膚に比べてはつきりと分別できるが5程のことはない。
- 3 3：しみ、瘢痕等が、他の皮膚に比べて分別できる状態。
- 2 2：しみ、瘢痕等が、わずかに確認できるが、他の皮膚とほぼ変わらない程度である。
- 1 1：他の皮膚と全く変わらない。

10 その結果を下記表29にまとめた。

[表29]

	開始時	1週後	2週後	3週後	4週後	2月後	3月後
対象者							
15 Cx	4	4	4	3	3	2	2
Cy	5	5	5	5	5	3	2
Cz	3	3	2	1	1	—	—

上記の通り、本発明の外用剤は、しみ、及び、ステロイド剤の副作用による瘢痕についても

20 、顕著に改善することが明らかとなった。

(試験例29)

対象者：

対象者Da：正常な皮膚で色黒な63歳の女性の顔面。

対象者Db：正常な皮膚で色黒な65歳の女性の顔面。

25 方法：

対象者Daに対しては実施例9 8の外用剤を1日2回塗布し、対象者Dbに対しては、実施例9 9の製剤を1日2回塗布した。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価：

- 3：現在の状態で一般に黒いといわれる顔面。
 2：評価3程のことではないが少し薄くなった状態。
 1：評価3に比べて明らかに色が白くなった状態。

5 その結果を下記表30にまとめた。

[表30]

	開始時	2週後	1月後	2月後	3月後
対象者					
10	Da	3	3	2	1
	Db	3	3	2	1

上記の通り本発明の外用剤は、色素の沈着について顕著に改善することが明らかとなった。

(試験例30)

15 対象者：

対象者Dc：毛包炎に罹患している年齢54歳の男性の右足

対象者Dd：薬疹に罹患している年齢75歳の男性の背中

対象者De：打撲による裂傷に罹患している年齢60歳の男性

対象者Df：擦り傷による痛みを伴う年齢32歳の男性の左手

20 対象者Dg：化膿性皮膚疾患に罹患している年齢44歳の男性の左肩

対象者Dh：ステロイド外用剤による副作用で眉毛が禿げている年齢38歳の男性

対象者Di：ステロイド外用剤による副作用で瘢痕が残っている年齢38歳の男性の両腕

方法：

対象者Dcには実施例100の外用剤を1日2回、対象者Ddには実施例101の外用剤を1日2回、対象者Deには実施例102の外用剤を1日3回、対象者Dfには実施例103の外用剤を1日2回、対象者Dgには実施例104の外用剤を1日2回、対象者Dhには実施例105の外用剤を1日3～4回、対象者Diには実施例106の外用剤を1日2回それぞれ塗布し、経過を観察した。

なお、対象者Dc～Dg及びDiに対する評価のスコアは以下の通りである。

- 150 -

評価 :

5 : 皮膚における症状が非常に悪化している状態。

4 : 皮膚における症状が悪化しているが、評価 5 程ではない。

3 : 皮膚における症状が中程度の状態。

5 2 : 皮膚における症状はほとんど確認できない状態

1 : 正常な皮膚

その結果を下記表31にまとめた。

[表31]

	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後
10	対象者					
	Dc	4	3	1	1	-
	Dd	3	1	1	1	1
	De	3	2	1	1	-
15	Df	3	1	-	-	-
	Dg	4	3	2	2	-
	Di	5	5	4	4	3

なお、対象者Dhに対する評価のスコアは以下の通りである。

評価 :

5 : 眉毛及び産毛が全くない状態。

4 : 眉毛がない状態。産毛が生えた状態。

3 : 眉毛が少し生えた状態。

2 : 眉毛は生えたが、少し外見上違和感がある状態。

25 1 : 正常人と変わらない状態。

その結果を下記表32にまとめた。

[表32]

開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後
-----	-----	-----	-----	-----	-----

対象者

Dh	5	5	4	3	3	2
----	---	---	---	---	---	---

- 5 上記より明らかなように、本発明の外用剤は各対象者について改善効果を示した。
 なお、Ddの対象者は高血圧症で血圧降下剤による副作用で湿疹、搔痒があり、クリーム外用剤をやめると再び薬疹、搔痒が現れるため、長期間使用している。
 又、Dh, Diの対象者は同一人物である。皮膚の状態は4週後は評価3であるが、その後1ヶ月後には評価2になった。眉毛は開始時より3ヶ月後でも評価2であるが少しづつ増えて10きている。

(試験例31) 皮膚の潤滑、つるつる感の効果

対象者：

対象者Dj：正常な皮膚で62歳の女性の右側顔面。

対象者Dk：正常な皮膚で62歳の女性の左側顔面。

15 対象者Dl：正常な皮膚で69歳の女性の右側顔面。

対象者Dm：正常な皮膚で69歳の女性の左側顔面。

対象者Dn：正常な皮膚で62歳の女性の左腕。

対象者Do：正常な皮膚で62歳の女性の右腕。

方法：対象者Djに対しては実施例107の外用剤、対象者Dkに対してはメトロニダゾールを用いずに、実施例107と同様に製造した外用剤、対象者Dlに対しては実施例108の外用剤、対象者Dmに対してはチニダゾールを用いずに実施例108と同様に製造した外用剤をそれぞれ1日2回塗布し、対象者Dnに対しては実施例109で製造した外用剤を、対象者Doに対しては実施例110で製造した外用剤をそれぞれ1日3回塗布し、2ヶ月間連続して経過を観察した。更に塗布開始から2ヶ月後に塗布を中止した後の経過を観察した。

25 なお、評価のスコアは以下の通りである。

評価（塗布翌日の起床時に皮膚の潤滑・つるつる感を評価）：

5：使用前に比べて悪化した状態。

4：使用前の状態または不变の状態。

- 152 -

3 : 使用前より少々改善した状態。

2 : 使用前より明らかに改善した状態。

1 : 非常によい状態。

その結果を下記表33及び表34にまとめた。

5 [表33] (使用中の経過)

	使用前	3日後	1週後	2週後	3週後	4週後	2月後
対象者							
	Dj	4	4	3	2	2	1
10	Dk	4	4	4	4	4	3
	Dl	4	4	3	2	2	1
	Dm	4	4	4	4	4	4
	Dn	4	3	2	2	2	1
	Do	4	3	2	2	1	1
15							

[表34] (塗布中止後の経過)

	中止時	3日後	1週後	2週後	1月後
対象者					
20	Dj	1	1	1	2
	Dk	3	4	4	4
	Dl	1	1	1	2
	Dm	4	4	4	4
	Dn	1	1	1	2
25	Do	1	1	1	2

以上の結果のとおり、塗布中止後7~14日までは良好な状態が続き、有効成分を含有していない製剤は効果がなかったが、その副作用もなく、安全性の高い製剤である。

(試験例32)

対象者：

対象者D_p：アトピー性皮膚炎に罹患していて搔き傷がある年齢7歳の男児の左足。

対象者D_q：アトピー性皮膚炎に罹患している搔き傷がある年齢7歳の男性の右足。

5 対象者D_r：アトピー性皮膚炎に罹患している搔き傷がある年齢39歳の男性の左腕。

対象者D_s：アトピー性皮膚炎に罹患している搔き傷がある年齢39歳の男性の右腕。

方法：

D_p：実施例112の製剤を1日2回塗布する。

D_q：実施例113の製剤を1日2回塗布する。

10 Dr：実施例114の製剤を1日3回塗布する。

D_s：実施例115の製剤を1日3回塗布する。

なお、評価のスコアは以下の通りである。

5：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しく、激しい搔痒感があり、無意識に皮膚を搔く状態。

4：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が激しが、搔痒感はかなりある。

15 3：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状が確認でき、搔痒感がある。

2：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状はわずかに確認できるが、それほど一般的な皮膚と変わらない程度で、少々搔痒感があるが、皮膚を搔くのを留めおくことが出来る状態。

1：赤疹、湿疹等の皮膚炎症状がなく、正常な皮膚状態で、搔痒感もない。

その結果を下記表35にまとめた。

20 [表35]

	開始時	3日後	7日後	2週後	3週後	1月後
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----

対象者

	D _p	4	4	3	2	1	1
25	D _q	4	4	3	2	2	2
	D _r	5	5	4	3	3	2
	D _s	5	5	4	3	3	2

通常、ケトコナゾール及び硝酸イソコナゾールは、傷のある患部には投与できないが、本発明の外用剤において、ニトロイミダゾール誘導体との複合剤とする事で傷のある患部にも用いる事が可能であった。対象者Cp、Cqは、約3日後に皮膚の状態は変化無かったが、搔痒感がほとんど止まり、約5日後からは就寝時でも搔くことは無かつた。

- 5 対象者Cr、Csは約20年のアトピー性皮膚炎の履歴があり、ステロイド剤による副作用で非常に悪化している状態であった。約5日後にはほとんど搔痒感が止まり、約7日後から搔くことはなかつた。

(試験例33)

対象者：

- 10 対象者Dt：皮膚搔痒症に罹患している年齢72歳の男性の左背中（肩口から腰にかけて）

対象者Du：皮膚搔痒症に罹患している年齢69歳の女性の左背中（同上）

対象者Dv：皮膚搔痒症に罹患している年齢72歳の男性の右背中（同上）

対象者Dw：皮膚搔痒症に罹患している年齢69歳の女性の右背中（同上）

なお、評価のスコアは以下の通りである。

- 15 方法：対象者Dtにはメトロニダゾールを用いずに実施例29と同様に製造した外用剤、対象者Duにはメトロニダゾールを用いず、且つ、クロタミトンの量を10gにして実施例29と同様に製造した外用剤、対象者Dvには実施例111の外用剤、対象者Dwには実施例29の外用剤をそれぞれ1日2回塗布した。

評価：

- 20 5：搔痒感が開始時より悪化した状態

4：開始時又は搔痒感が非常にある状態。

3：搔痒感が少し軽減された状態。

2：ほとんど気にならないが、時々搔痒感がある場合。

1：全く搔痒感がない状態

- 25 その結果を下記表36にまとめた。

[表36]

対象者	開始時	3日後	1週後	2週後	3週後	1月後	総合評価
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Dt	4	4	3	2	2	1	殆ど変化なし
Du	4	4	3	2	2	2	少し改善
Dv	5	5	4	3	3	2	3日～1週後に顕著に改善
5 Dw	5	5	4	3	3	2	2～3日後に顕著に改善

上記の通り、本発明の外用剤は、クロタミトンのみを含有する製剤と比して、顕著に皮膚搔痒症を改善するが、特にクロタミトン含有しているとその効果が早期に現れる。

(試験例34) 安定性試験

10 上記実施例1で製造した外用軟膏剤、実施例4で製造した外用クリーム剤、実施例11で製造した外用軟膏剤及び実施例14で製造した外用クリーム剤を、室温および40°Cで保存し、その外観、pH、含有量ならびに粘度の変化を6ヶ月後に観察した。その結果を下記表37に表す。

表37において、NCは、保存前と変化がないことを示す。

15 [表37]

実施例	外観		pH		含有量		粘度	
	室温	40°C	室温	40°C	室温	40°C	室温	40°C
1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20 4	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
11	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
14	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

25 本発明の外用剤は、外観、pHに変化はなく、含有量および粘度にも大きな変化は認められなかった。

したがって、本発明が提供する外用剤は、薬剤学的に安定なものであることが判明した。

[産業上の利用の可能性]

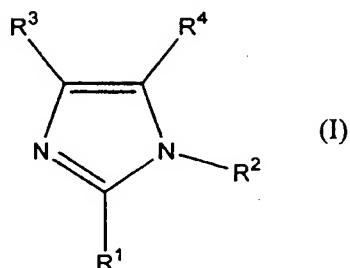
本発明のニトロイミダゾール誘導体を含有する皮膚疾患の治療、予防又は改善用外用剤は、優れた治療効果を有し、安全で効果的な皮膚疾患治療剤として有用である。

請求の範囲

1. ニトロイミダゾール誘導体である

下記一般式 (I)

5



(式中、R¹、R³及びR⁴は、互いに他から独立して同一又は異なって、水素原子、ニトロ基、低級アルキル基、<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群α>

10 及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基を示し、R²は、水素原子、低級アルキル基、<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基を示す。但し、R¹、R³及びR⁴の何れか一つはニトロ基である。) で表される化合物、その薬理学上許容される塩、そのエステル又は

その他誘導体

を有効成分として含有する皮膚疾患の治療、予防又は改善用外用剤。

<置換基群α>

低級アルキルオキシ基、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキルスルホニル基、シクロアルキル基、<置換基群β>よ

り選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたシクロアルキル基、ヘテロアリール基、<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたヘテロアリール基、アリール基及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換されたアリール基。

5 <置換基群β>

ヒドロキシ基、メルカプト基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルケニル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシアミド基、チオカルボキシアミド基及びモルホリノ基。

10 2. R¹がニトロ基である請求の範囲第1項の外用剤。

3. R¹及びR²が、同一又は異なって、低級アルキル基、<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、或いは、<置換基群α>及び<置換基群β>より選択される同一又は異なる置換基で1又は2以上置換された低級アルケニル基であり、R³が水素原子である請求の範囲第2項の外用剤。

4. <置換基群α>が低級アルキルオキシ基であり、且つ、<置換基群β>がヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子、シクロアルキル基、ヘテロアリール基又はアリール基である請求の範囲第3項の外用剤。

5. <置換基群β>がヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン原子又はヘテロアリール基である請求の範囲第4項の外用剤。

25 6. R¹が低級アルキル基である請求の範囲第5項の外用剤。

7. R²がヒドロキシ基で置換された低級アルキル基である請求の範囲第5項又は第6項の何れか1項の外用剤。

8. 2-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-イル)エタノール(一般名: メトロニダゾール)、その薬理学上許容される塩、そのエステル又はその他誘導体を有効成分として含有する請求の範囲第4項の外用剤。

5

9. <置換基群 α >が低級アルキルスルホニル基又は<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキルスルホニル基であり、且つ、<置換基群 β >がヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルケニル基、シアノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基及びアリール基である請求
10 の範囲第3項の外用剤。

10. R^1 が低級アルキル基、又は、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキル基である請求の範囲第9項の外用剤。

15 11. R^2 が低級アルキルスルホニル基、又は、<置換基群 β >より選択される同一又は異なる置換基で置換された低級アルキルスルホニル基で置換された低級アルキル基である請求の範囲第9項又は第10項の何れか1項の外用剤。

12. 1-(2-エチルスルホニルエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール(一般
20 名: チニダゾール)又はその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する請求の範囲第9項の外用剤。

13. 請求の範囲第1項乃至第12項の何れか1項に記載されたニトロイミダゾール誘導
25 体のうちの少なくとも1種の化合物と、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤のうちの少なくとも一種の薬剤とを、同時に、或いは、時間をおいて別々に投与する外用剤。

14. 請求の範囲第13項において、抗真菌剤、抗菌剤、サルファ剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン薬、組織修復促進剤、ビタミン類、抗アレルギー薬、局所麻酔剤、毛髪用剤又はステロイド剤の濃度がそれ自体薬効を示さない濃度である外用剤。

5

15. クロタミトンを含有すること特徴とする請求の範囲第1項乃至第14項の何れか1項の外用剤。

16. 皮膚疾患がアトピー性皮膚炎である請求の範囲第1項1乃至第15項の何れか1項の外用剤。

10 17. 皮膚疾患が顔面のアトピー性皮膚炎である請求の範囲第16項の外用剤。

18. 皮膚疾患が小児のアトピー性皮膚炎である請求の範囲第16項または第17項の何
15 れか1項の外用剤。

19. 皮膚疾患が皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕である請求の範囲第1項乃至第15項の
何れか1項の外用剤。

20 20. 皮膚疾患が乾癬である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

21. 皮膚疾患が腋臭、体臭若しくは臭汗症である請求の範囲第1項乃至第15項の何れ
か1項の外用剤。

25 22. 皮膚疾患が接触性皮膚炎、植物皮膚炎又は虫刺症である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

23. 皮膚疾患が皮膚搔痒症又は蕁瘍である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項

の外用剤。

24. 皮膚疾患が凍瘡である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

5 25. 皮膚疾患が紅皮症である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

26. 皮膚疾患が白癬である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

10 27. 皮膚疾患が化膿性皮膚疾患である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外
用剤。

28. 皮膚疾患が褥瘡である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

29. 皮膚疾患が外傷である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

15 30. 皮膚疾患が掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粒糠疹、ジベルバラ色粒
糠疹、紅斑症（多形滲出性紅斑、結節性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、慢性円板症エリテ
マトーデス、薬疹・中毒疹、円形脱毛症、熱傷（瘢痕、ケロイドを含む）、天疱瘡群、ジュー
ーリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡を含む）、脂漏性皮膚炎、皮膚口内炎、カンジダ症（指間
20 びらん症、間擦疹・皮膚カンジダ症、乳児寄生菌性紅斑、爪園炎、外陰カンジダ症）又は癜
風である請求の範囲第1項乃至第15項の何れか1項の外用剤。

25 31. 効形がクリーム剤、ローション剤、シャンプー剤、ジェル剤、リンス剤、化粧水、
乳液、パスタ、シェーピングクリーム、ファンデーション、コロン、パック剤、軟膏剤、貼
付剤、半固体物、固体物又は液体である請求の範囲第1項乃至第30項の何れか1項の外用
剤。

32. ニトロイミダゾール誘導体の濃度が、製剤重量を基準として、1.5～10%重量である

請求の範囲第 1 項乃至第 3 1 項の何れか 1 項の外用剤。

33. アトピー性皮膚炎治療又は予防用外用剤を製造する為の、請求の範囲第 1 項乃至第 1 2 項の何れか 1 項に記載されるニトロイミダゾール誘導体の使用。

5

34. 皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善に用いる外用剤を製造する為の、請求の範囲第 1 項乃至第 1 2 項の何れか 1 項に記載されるニトロイミダゾール誘導体の使用。

35. 乾癬の治療又は予防用外用剤を製造する為の、請求の範囲第 1 項乃至第 1 2 項の何れか 1 項に記載されるニトロイミダゾール誘導体の使用。

36. 腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療又は予防用外用剤を製造する為の、請求の範囲第 1 項乃至第 1 2 項の何れか 1 項に記載されるニトロイミダゾール誘導体の使用。

15 37. 請求の範囲第 1 項乃至第 1 5 項の何れか 1 項に記載される外用剤を用いたアトピー性皮膚炎の治療又は予防。

38. 請求の範囲第 1 項乃至第 1 5 項の何れか 1 項に記載される外用剤を用いた皮膚のしみ、色素沈着又は瘢痕の改善。

20

39. 請求の範囲第 1 項乃至第 1 5 項の何れか 1 項に記載される外用剤を用いた乾癬の治療又は予防。

40. 請求の範囲第 1 項乃至第 1 5 項の何れか 1 項に記載される外用剤を用いた腋臭、体臭若しくは臭汗症の治療又は予防。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4164, A61P17/00//C07D233/94

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4164, a61P17/00, C07D233/91-233/95

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CALPUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/27960, A2 (BIOGLAN IRELAND R & D LIMITED), 02 July, 1998 (02.07.98),	1-32
A	See the specification, page 1, EXAMPLE 1, Claim 7 etc. & EP, 946143, A2	33-36
X	WO, 89/06537, A1 (CURATEK PHARMACEUTICALS INC.), 27 July, 1989 (27.07.89),	1-32
A	See the full text & US, 4837378, A & EP, 355153, A1 & JP, 2-503004, A	33-36

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
10 October, 2000 (10.10.00)Date of mailing of the international search report
24 October, 2000 (24.10.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04728

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 37-40 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 37 to 40 pertain to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04728

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C17 A61K31/4164, A61P17/00 //C07D233/94

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C17 A61K31/4164, A61P17/00, C07D233/91~233/95

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 98/27960, A2 (BIOGLAN IRELAND R&D LIMITED) 2.7月.1998(02.07.98)	1-32
A	明細書第1頁、EXAMPLE 1、請求の範囲7等参照。 & EP, 946143, A2	33-36
X	WO, 89/06537, A1 (CURATEK PHARMACEUTICALS INC.) 27.7月.1989 (27.07.89)	1-32
A	全文献参照。 & US, 4837378, A & EP, 355152, A1 & JP, 2-503004, A	33-36

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.10.00

国際調査報告の発送日

24.10.00

国際調査機関の名称及び先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

横尾 俊一

4P 7822



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 37-40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

THIS PAGE BLANK (USPTO)